Aus dem Pathologischen Institut
im Städtischen Krankenhaus Berlin-Neukölln
Direktor: Prof. Dr. med. K. Köhn

Zum Gestaltwandel der Hämo- und Lymphoblastosen und der Erkrankungen des retothelialen Systems

- Eine kritische Betrachtung -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Harry Großmann
Berlin

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547205_0049

Aus dem Pathologischen Institut

im Städtischen Krankenhaus Berlin-Neukölln

Direktor: Prof. Dr. med. K. Köhn

Zum Gestaltwandel der Hämo- und Lymphoblastosen und der Erkrankungen des retothelialen Systems

- Eine kritische Betrachtung -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Harry Großmann
Berlin

Referent: Professor Dr.med. Kurt Köhn

Korreferent: Professor Dr.med. Horst Brücher

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 23. November 1971

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG 4

II. GESTALTWANDEL DER HÄMO- UND LYMPHOBLASTOSEN UND DER ERKRANKUNGEN DES RETOTHELIALEN SYSTEMS 6

A. Zur Ätiologie und Genese 6

B. Therapiebedingter Gestaltwandel und Therapiewirkung 15

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN 24

A. Untersuchungsgut und Methodik 24

Häufigkeit und Geschlechts- und Altersverteilung der Myelose, Lymphadenose, Lymphogranulomatose und des Plasmocytom

B. Epikritische Betrachtung einiger ausgewählter Krankheitsbilder 32

IV. DISKUSSION 55

V. BILDANHANG 59

VI. ZUSAMMENFASSUNG 69

VII. LITERATURVERZEICHNIS 7o

I. EINLEITUNG

Die Epidemiologie der großen Seuchen vergangener Jahrhunderte, sowie die verschieden große durchschnittliche Lebenserwartung einer Population zu verschiedenen Zeiten machen deutlich, daß die Krankheiten, wie jedes biologische Geschehen, einem dynamischen Prinzip, also einer stetigen Bewegung und einer sich daraus zwangsläufig ergebenden Veränderung, einem Wandel, unterworfen sind. Die Erkenntnis dieser Zusammenhänge verdanken wir zweifellos den vielfältig gemachten und uns überlieferten Erfahrungen zahlloser Forschergenerationen der Vergangenheit.

In jüngerer Zeit wurde von H.HAMPERL (1955) auf die Veränderungen von Krankheiten im Laufe der Zeiten hingewiesen. HAMPERL diskutiert die Möglichkeit neuer Erkrankungen auf Grund neuer Erkenntnisse, sowie das Auftreten bisher nicht vorhandener Erkrankungen auf Grund der Überzeugung, daß "sicher noch nicht alle Minusvarianten des menschlichen Keimplasmas realisiert" seien. Ebenso müsse mit dem Vergehen alter, bekannter Krankheiten etwa durch Schwankungen in Virulenz und Manifestationsart der "Erreger" gerechnet werden.

Eine Präzisierung des Problemkomplexes wurde jedoch schon durch W.HELLPACH (1929) mit der Postulierung des Begriffes P a t h o m o r p h o s e , gleichbedeutend mit G e s t a l t w a n d e l , herbeigeführt. Eine eingehende Bearbeitung erfuhr dieses Thema dann durch W.DOERR (1956), der den Begriff "Gestalt" als "Gefüge", also als sinnvolle Zuordnung einzelner Teile, beziehungsweise Symptome zueinander und nicht etwa als deren Summe erläutert.

Bezüglich der methodischen Bearbeitung trennt W.DOERR einen

1.) echten Gestaltwandel als Ausdruck einer
   a) spontanen Änderung des Krankheitsbildes
      und einer
   b) therapeutisch bedingten von einem
2.) falschen oder scheinbaren Gestaltwandel, bei welchem durch diagnostische Neufassung bereits bekannter Krankheitsbilder eine Änderung vorgetäuscht wird.

H.H.BERG (1954) gebraucht in seinen Untersuchungen den Begriff P a n o r a m a w a n d e l und meint damit "Gesamtschau", das heißt "eine Rundsicht im Gelände von möglichst hohem Standort", eine Methode, die bei epidemiologischen Untersuchungen, bei denen es notwendig ist, mehr oder minder große Zeiträume zu beobachten, zwangsläufig anzuwenden ist. An dem Beispiel einer Seuche, deren "Gestalt" ganz wesentlich von ihren epidemiologischen Eigenschaften bestimmt wird, erläutern K.KÖHN u. H.H.JANSEN (1957), wie "willkürlich die Begrenzung der Begriffe Gestaltwandel und Panoramawandel im Grunde genommen ist und wie Überschneidungen dieser Begriffe zuweilen unvermeidbar werden können".

In der Tat konnten wir bei der Durchsicht der Literatur feststellen, daß eine Trennung der Begriffe Gestalt- und Panoramawandel, echter und scheinbarer Gestaltwandel von den wenigsten Autoren vorgenommen wurde. Dies mag die innige Verknüpfung der zur Bearbeitung stehenden Begriffe einerseits und die Komplexität des Problems andererseits erklären.

II. GESTALTWANDEL DER HÄMO- UND LYMPHOBLASTOSEN UND DER ERKRANKUNGEN DES RETOTHELIALEN SYSTEMS

Wir haben für unsere kritische Darstellung bewußt die Hämo- und Lymphoblastosen, sowie die Erkrankungen des retothelialen Systems gewählt, da die zahlreichen Variationen und Überschneidungen, sowie die mitunter gut therapeutische Beeinflußbarkeit, aber auch die Neigung zu spontanen Remissionen und Abwandlungen dieser Krankheitsbilder am deutlichsten die Schwierigkeiten der Beurteilung eines etwaigen Gestaltwandels aufzeigen.

Diese Schwierigkeiten scheinen uns unter anderem auch dadurch bedingt, daß die Verursachung eines Krankheitsbildes und seine gestaltliche Prägung, nicht durch einen einzigen, sondern durch verschiedene Faktoren bedingt werden kann, und der Ablauf der Krankheit, sowie auch die therapeutische Beeinflussung und der schließliche Heilungsprozess (oder der "Versuch" der Heilung) ebenso zahlreichen endogenen und auch exogenen Einflüssen unterworfen ist.

A. Zur Ätiologie und Genese

Fragen wir zunächst, inwieweit unsere Kenntnisse zur Ätiologie und Genese der hier zur Diskussion stehenden Krankheiten uns zu einer Aussage über die Frage eines etwaigen Gestaltwandels berechtigen könnten.

Für die Hämo- und Lymphoblastosen und die Erkrankungen des retothelialen Systems ist ein breites Spektrum ätiologischer Möglichkeiten diskutiert worden:

Das seltenerweise beobachtete gehäufte familiäre Auftreten von Leukämien ließ an endogene Faktoren in Form von Stoffwechselentgleisungen oder Fermentstörungen auf dem

Boden einer hereditären Disposition denken.

Bezüglich des Einflusses ionisierender Strahlen stellt W.BAUMGARTNER (1962) fest, daß Leukämie bei Ärzten doppelt so häufig wie im Bevölkerungsdurchschnitt, bei Radiologen wiederum 8-1o mal häufiger als bei anderen Ärzten, auftreten. F.W.GUNZ et al. (1958) teilen das Auftreten einer akuten Leukämie bei einem Säugling mit, der nach 1o Monaten verstirbt; katamnestisch wurde festgestellt, daß bei der Mutter im vierten Schwangerschaftsmonat mehrere Röntgenaufnahmen des Beckens angefertigt wurden, die Strahlenbelastung für den Föten dürfte bei 25r gelegen haben. M.FABER u. C.JOHANSEN (1968), W.M.PORTON u. F.E.REVERS (1968) und P.M.PIJPERS (1968) berichten übereinstimmend über das Auftreten von Leukämien nach Arteriographien mit Thorotrast. Die Latenzzeit betrug bis zu 18 Jahren. Ein Teil der Autoren hält einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Thorotrast-Verabreichung und dem Auftreten der Leukämien für durchaus gegeben (PORTON u. REVERS, PIJPERS), während die erstgenannten Autoren mehr an ein zufälliges Zusammentreffen denken. Auch das Auftreten anderer blastomatöser Erkrankungen nach Thorotrast-Anwendung ist beobachtet worden. So teilt K.KRÜCKEMEYER (1963) das Auftreten eines Nierencarcinoms 29 Jahre nach retrograder Thorotrast-Pyelographie mit und führt die Cancerisierung des Gewebes auf eine Kombination der Strahlenwirkung und des durch die Strahlenläsion bedingten chronisch regeneratorischen Reizes zurück.

Die stürmisch zunehmende Industrialisierung und die Tatsache, daß die genannten Erkrankungen im Ansteigen begriffen sind -

> K.HAUSMANN (1958) teilt eine Zunahme von 37 auf 65 an Leukämie Verstorbenen im norddeutschen Raum, bezogen auf eine Million der Bevölkerung für 1946 und 1956 mit, M.B.SHIMKIN (1958) von 1o auf 65 für 19oo gegenüber 1953 in den USA, P.GLOGNER (1964) beobachtet einen Anstieg an Leukämiesektionen in seinem Untersuchungsgut von 1,37% zwischen 194o/5o auf 1,76% zwischen 1951/1961, O.FRESEN (1953) einen solchen von o,4% 1946 auf 1,7% 1951, von der ROBERT-ROESLER-DE-VILLIERS-Stiftung (1954) wird ein Anstieg um 72-15o% in den letzten 6-1o Jahren für Amerika und einige europäische Länder angegeben

- lassen die Vermutung einer exogenen, möglicherweise multifaktoriellen Ätiologie zu, wofür die Verseuchung der verschiedenen Oeko-Systeme in Folge ständiger Zunahme industrieller Abfallprodukte anzuschuldigen wäre. Ähnliche Überlegungen wurden bekanntermaßen für den Krebs angestellt, insofern würde sich also ein gemeinsamer ätiologischer Aspekt ergeben.

Auch das Trauma infolge eines Sturzes oder anderer äußerer Gewalteinwirkung wurde als ätiologischer Faktor in Erwägung gezogen: V.MIKULOWSKI (1959) berichtet über das Auftreten von Leukämien bei Kindern zwei Tage beziehungsweise zwei Wochen nach mechanischen Traumen und sieht dies zumindest als zusätzlichen auslösenden Faktor an.

O.FRESEN (1958) bezieht diesen Gesichtspunkt für die Lymphogranulomatose und auch die Leukämie in seine Überlegungen mit ein, meint aber, daß das Trauma vielleicht

eher als dispositioneller Faktor für die lokale Manifestation der Lymphogranulomatose vielleicht am locus minoris resistentiae aufzufassen sei.

Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen haben vor allem in der Frage der Virusätiologie gewisse Fortschritte gebracht. H.RICHTER (1959) fand in mittels Lymphknotenpunktat gewonnenen Lymphogranulomzellen von histologisch gesicherten Lymphogranulom-Kranken regelmäßig als Viruskörperchen bezeichnete Strukturen; darüberhinaus gelang der Übertragungsversuch solcher Körperchen vom Menschen auf das Tier. Der Autor spricht diesen Befunden eine erhebliche ätiologische Bedeutung zu. H.BRAUNSTEINER et al. (1959 und 1960) gelang nur in Einzelfällen der Nachweis virusartiger Partikel in Knochenmark- und Lymphknotenpunktaten von den an den genannten Krankheiten Erkrankter und erörtern die Möglichkeit der unspezifischen Begleitinfektion mit dem beobachteten Virus.

H.SCHLAG et al. (1962) fanden bei Chromosomenuntersuchungen an Sternalmarkausstrichen bei akuten Leukosen in einzelnen Fällen wesentliche Abweichungen, die bezüglich der Ätiologie der Leukosen einen mitosestörenden Faktor (viraler Angriffspunkt?) vermuten lassen.

W.BAUMGARTNER (1962) diskutiert, ausgehend von der Tatsache der Virusätiologie der Geflügelleukämie und der ebenfalls gesicherten Virusätiologie einer ganzen Anzahl von Säugetiertumoren, die Möglichkeit der Virusätiologie auch der menschlichen Leukämie in Form einer "Art Proviren, das heißt parasitierende Nucleinsäurekomplexe, die, erworbenen Genen gleich, unter Umständen fähig sind, Gestalt

und Wachstum der befallenen Leukocyten in abnorme Bahnen zu lenken und aus normalen Blutkörperchen anarchisch wuchernde Leukämiezellen zu machen". Viele Individuen könnten also die Saat von Tumor- oder Leukämieviren in Form eines viralen Nucleinsäurekerns in sich tragen und nur bei ganz wenigen entsteht, als Folge unglücklicher Koinzidenz eine manifeste Leukämie oder ein Tumor.

I.KUJUMGIEV (196o) schließlich sieht einen ätiologischen Zusammenhang zwischen Lymphogranulomatose und Ornithose-Psittakose insofern, als daß das Lymphogranulom eine späte klinische und pathomorphologische Reaktionsform der Ornithose-Psittakose sein könnte.

Die von D.M.HAYES (1961) angestellten Untersuchungen sind jedoch geeignet, der Virustheorie ein größeres Maß an Wahrscheinlichkeit als ätiologischem Faktor dieser Systemerkrankungen zu verschaffen: Bei 184 klinisch beobachteten und histologisch gesicherten akuten Leukämien konnte eine statistisch signifikante Häufung der Erkrankung in den Monaten Dezember bis April ohne Unterschied der Geschlechter gefunden werden. N.UHL et al. (1967) fanden bei 295 an Lymphogranulomatose Erkrankten eine statistisch signifikante Häufung der Morbidität und des Beginns der ersten Rezidive während der kalten Jahreszeit, besonders im Herbst, spätere Rezidive bei disseminierten Erkrankungen und wahrscheinlich die akuten Verlaufsformen lassen eine jahreszeitliche Rhythmik vermissen. Die Erstmanifestation der Lymphogranulomatose und der Ausbruch der akuten Leukämie fällt also jahreszeitlich zusammen und zeigt eine ähnliche Rhythmik wie jene virusbedingten

Erkrankungen, die wir in Form der Grippe und des mehr oder minder banalen Infektes kennen. In diesem Zusammenhang sollte auch an die jahreszeitlich abhängigen Organveränderungen, zum Beispiel des endokrinen Systems, gedacht werden, die zumindest funktionell ein entsprechend rhythmisches Verhalten aufweisen.

Wie wir gesehen haben, kommen die verschiedensten exogenen und endogenen Noxen als Ursachen oder auslösende Faktoren der genannten Krankheiten in Betracht, aus welcher Tatsache auf eine innere Verwandtschaft der Hämo- und Lymphoblastosen, sowie der Krankheiten des retothelialen Systems geschlossen werden könnte, etwa in dem Sinne, daß es sich hierbei lediglich um verschiedene Variationen des erkrankten Muttergewebes, also des reticulären Bindegewebes handeln könnte (W.ROTTER u. W.BÜNGELER, 1955 und L.HEILMEYER, 1951).

So wird auch häufig über die Syntropie zweier verschiedener Krankheiten dieser Gruppe berichtet und man muß sich fragen, ob hier eine Abwandlung der einen Krankheitsform in eine andere vorliegt oder lediglich die Variationsfreudigkeit einer gemeinsamen Stammerkrankung zum Ausdruck kommt.

Über das klinisch und autoptisch gesicherte gemeinsame Vorliegen einer Lymphadenose und eines Plasmocytoms berichten J.B.VANDER u. H.A.JOHNSON (1960).

H.BRÜCHER u. H.WARNER (1962) beobachteten einen Kranken mit undifferenzierter Leukose, die zunächst unter der Therapie eine Remission zeigte, dann aber unter stetig fortschreitender Verschlechterung ad exitum führte. Autoptisch wurde eine generalisierte Lymphogranulomatose

bei Fehlen typischer Leukosezeichen gefunden. Die Autoren bezeichnen einen cytogenetischen Zusammenhang zwischen der reticulumzelligen Proliferation bei Lymphogranulomatose und einer leukotischen Wucherung als wenig wahrscheinlich, sondern möchten eher parallel verlaufende Erkrankungen annehmen. Ähnlich äußern sich M.J.LACHER u. L.N.SUSSMAN (1963) und R.WILDHACK (1963) über die von ihnen beobachteten Fälle - Kombination von Lymphogranulomatose und akuter Leukose beziehungsweise chronischer Leukose und Lymphogranulomatose - , eine gemeinsame oder verwandte Ätiologie wird abgelehnt, sondern ein rein zufälliges Zusammentreffen angenommen.

Andere Autoren hingegen führen eine solche Kombination auf e i n e Störung zurück: G.KEISER et al. (1961) betonen bei den von ihnen beobachteten Fällen chronisch-lymphatischer Leukämien vergesellschaftet mit Lymphogranulomatosen, daß klinisch und autoptisch sicher bei Affektionen nebeneinander vorgelegen haben, und daß es sich nicht um einen Übergang einer chronisch-lymphatischen Leukämie in eine Lymphogranulomatose gehandelt habe; es wird vielmehr die Ansicht vertreten, daß e i n e noch unbekannte Störung in einem Individuum z w e i morphologisch verschiedene Affektionen verursachen könne. Die Autoren stützen diese Ansicht auf die noch unsichere Cytogenese der Hodgkinzelle und der Sternbergschen Riesenzelle und vermuten die Herkunft derselben nicht nur aus der Reticulumzelle, sondern auch aus lymphatischen Zellelementen. Eine gemeinsame, an verschiedenen cytogenetischen Frühformen angreifende Störung könnte dann auch zur Erklärung des Überganges einer dieser

Systemerkrankungen in eine andere herangezogen werden.

M.KRIM et al. (1952) berichten zum Beispiel von einem solchen Ereignis: Eine über vier Jahre sich erstreckende lymphatische Leukämie schlägt kurze Zeit vor dem Tode in eine auch bioptisch gesicherte Lymphogranulomatose um, autoptisch wird das klassische Bild der Lymphogranulomatose gefunden ohne Anhalt für lymphatische Metaplasien. Dies ist einer der wenigen publizierten Fälle, bei denen von den Autoren ausdrücklich auf den vollständigen Übergang einer Erkrankung in eine andere - also das Phänomen der klassischen Gestaltwandlung - hingewiesen wird, ohne jedoch Überlegungen oder Vorstellungen über den Mechanismus des pathomorphotischen Geschehens mitzuteilen.

H.KUTSCHERA u. A.FALDINI (1965) sahen ein multiples unreifzelliges Plasmocytom mit Übergang in ein Reticulosarcom; die Autoren bezeichnen diese neoplastische Entartung des Knochenmarkstromas als besondere Plasmocytomform und schlagen die Bezeichnung anaplastisches Plasmocytom vor. Die Einordnung eines solchen Krankheitsbildes bereitet zweifellos Schwierigkeiten, jedoch kann in der Erweiterung der Nomenklatur nicht eine Ideallösung gesehen werden, worauf E.HAAS (1953) in seiner kritischen Betrachtung über die Stadieneinteilung der Lymphogranulomatose nach JACKSON u. PARKER hinweist, indem er die Problematik des Verhältnisses des Stadium III der Lymphogranulomatose zu den sonst vorkommenden Sarcomen darstellt. K.KÖHN (1951) weist in diesem Zusammenhang auf die Notwendigkeit, die offenbar vorliegende Verwandtschaft der Lymphogranulomatose zum Retothelsarcom zu beachten, hin und stellt die

im Einzelfall mitunter vorliegende Unmöglichkeit des gegeneinander Abgrenzens dar.

A.ENGESET et al. (1968) gelang es bei drei von vier Patienten, die an histologisch gesicherter Lymphogranulomatose erkrankt waren, in Verbindung mit einer vorgenommenen Lymphographie aus der Lymphflüssigkeit des Ductus thoracicus Sternbergzellen nachzuweisen, ohne daß der Nachweis im peripheren Blut gelang. Es ist somit an eine lymphogene Aussaat zu denken, also an einen spezifischen Metastasierungsmodus des echten Krebses.

H.STOBBE (1962) und R.A.OBERFIELD (1966) schließlich kommen bei der Besprechung ihrer Fälle - Kombination chronische Lymphadenose mit Plasmocytom beziehungsweise Lymphogranulomatose - zu der Überzeugung, daß eine sichere Abklärung der Frage zufälliger oder nicht zufälliger Syntropie der genannten Erkrankungen gegenwärtig nicht möglich sei, beziehungsweise jede Theorie über die Art der Beziehung beider Krankheiten zueinander rein spekulativ wäre.

Es ist also festzustellen, daß bezüglich der Ätiologie der hier zur Diskussion stehenden Krankheiten nichts Sicheres bekannt ist, und die Frage der "veränderlichen" ätiologischen Voraussetzungen gegenwärtig keine Antwort erwarten läßt, die einen geeigneten Weg zur Untersuchung des Phänomens Pathomorphose weisen könnte. Die beobachteten Fälle des Überganges einer Krankheit in eine andere können also nur als besonderes Ereignis vermerkt werden, ohne daß über die Ursachen oder auch nur über die Umstände, die zu einem solchen Wandel Veranlassung geben könnten, mehr als Vorstellungen entwickelt werden können.

B. Therapiebedingter Gestaltwandel und Therapiewirkung

Bei der Untersuchung des therapiebedingten Gestaltwandels, entsprechend der von W.DOERR angegebenen Einteilung, müssen wir berücksichtigen, daß das Wesen der Krankheit "die zeitlich begrenzte Auseinandersetzung unseres Körpers mit eingedrungenen oder im Körper selbst entstandenen, lebenden oder unbelebten 'Schädlichkeiten' beziehungsweise die Reaktion unseres Organismus auf endogene oder exogene Reize" (K.KÖHN u.H.H.JANSEN, 1957) darstellt. Eine Wandlung der Gestalt einer Krankheit liegt also nur dort vor, "wo seit langem bekannte, immer wieder in einer gewissen gestaltlichen und zeitlichen Gleichartigkeit verlaufende Krankheitsprozesse plötzliche oder allmähliche, aus dem Rahmen der natürlichen Schwankungsbreite herausfallende Veränderungen ihres klinischen oder pathomorphologischen Bildes zeigen" (K.KÖHN u. H.H.JANSEN). Bedenkt man die vielfältigen Erscheinungsformen der Lymphogranulomatose oder die "natürliche Variabilität der morphologischen Manifestationen der Haemoblastosen" (W.DOERR, 1955), so ist eine Abgrenzung im Einzelfall unter Umständen nicht einfach. Beachten wir fernerhin, daß die "Heilungsvorgänge unter dem Einfluß der Medikation grundsätzlich nicht anders verlaufen als diejenigen unter gewöhnlichen Bedingungen" (W.DOERR u. FR.STEIN, 1954), das heißt, daß die vom Organismus eingesetzten Abwehrmechanismen durch den Einsatz therapeutischer Maßnahmen einen gewissen Anstieg bezüglich Intensität und Quantität erfahren, die mitunter das Maß des bis dahin Beobachteten übersteigen - in diesem Fall nämlich könnte erst eine tatsächliche "Wandlung" konstatiert werden - so

gestaltet sich das Problem des therapiebedingten Gestaltwandels noch schwieriger. Häufig treten auch Nebenwirkungen eines Arzneimittels, das heißt nicht gewünschte und nicht auf das angestrebte Ziel der günstigsten Beeinflussung der Grundkrankheit gerichtete Wirkungen, in das Zentrum ärztlichen Interesses, was L.HEILMEYER (1963) veranlaßte, bestimmte bis dahin als Nebenwirkung angesehene Auswirkung eines Mittels als eigentliche Hauptwirkung zu bezeichnen.

Am Beispiel der Leukämien schlechthin, zu deren charakteristischem Erscheinungsbild anämische Zustände und haemorrhagische Diathese gehören können, die auf eine Beeinträchtigung der Erythro- und Thrombocytopoese zurückgeführt werden, die aber im Falle einer intensiven cytostatischen Behandlung auch als Ausdruck einer ursächlich auf die Therapie zurückzuführenden Knochenmarksdepression interpretiert werden können, wird deutlich, wie auch hier eine scharfe Trennung zwischen spontanem und therapiebedingtem Geschehen nicht ohne weiteres möglich ist.

H.MEESSEN (1955) untersuchte diese Zusammenhänge eingehend, indem er über das Auftreten von Leukämien nach Thorium-X-Therapie berichtet und den Begriff der "Pathologie der Therapie" in das medizinische Denken einführte. In jüngerer Zeit hat H.v.KRESS (1968) auf die Entwicklung akuter Myeloblastenleukämien aus Chloramphenicol-bedingten Aplasien des Knochenmarks hingewiesen und die sorgfältige Indikationsstellung der antibiotischen Therapie unterstrichen. F.D.JOHNSON et al. (1966) berichten von einer Patientin, die 1o Jahre nach Diagnosestellung einer Lymphogranulomatose und zweieinhalb Jahre nach dem Auf-

treten einer chronischen Myelose verstarb, und sehen die myeloische Leukämie als mögliche Folge der vorausgegangenen Röntgentherapie an. Ebenso hält M.ALBRECHT (1968) den Übergang einer fünf Jahre andauernden chronisch-lymphatischen Leukämie in eine bioptisch und autoptisch gesicherte Lymphogranulomatose in Folge der durchgeführten Behandlung mit radioaktivem Phosphor für möglich. T.FUKUDA (1965) schließlich beobachtete in mehreren Fällen das Auftreten autoptisch gesicherter neoplastischer Reticulosen nach chronisch-myeloischen Leukämien und sieht einen möglicherweise kausalgenetischen Zusammenhang zwischen cytostatischer Therapie und der neoplastischen Entartung einer bei leukämischen Myelosen häufig bestehenden reticulären Hyperplasie.

Bei all den soeben angeführten Fällen wird also zwischen der Zweit- beziehungsweise zweiten -Erkrankung und der spezifischen Behandlung der Ersterkrankung ein ursächlicher Zusammenhang gesehen; es liegt somit eine ausgesprochen pathologische Leistung der Therapie vor, ein vollständiger therapeutisch induzierter Gestaltwandel. Jedoch kann auch hier eine endgültige Entscheidung darüber, inwieweit andere ätiologische Faktoren für eine gleichsam spontane Pathomorphose anzuschuldigen und die Therapie in entsprechendem Maße zu dispensieren wäre, nicht getroffen werden.

Wenden wir uns der Frage der einigermaßen spezifischen auf die cytostatische Behandlung mit einiger Wahrscheinlichkeit zurückzuführenden histomorphologischen Veränderungen zu, so wird immer wieder die Auffälligkeit einer mehr oder minder ausgeprägten Fibrosierung, das heißt, einer Bindegewebswucherung an Orten ehemals spezifisch metaplastischer

Gewebsbildung mitgeteilt. Eine solche Leistung der Therapie ist als durchaus gewünscht zu bezeichnen: blastomatöses Gewebe wird in der Weise umgewandelt, daß ein dem allgemein-pathologisch bekannten narbigen Ausheilungsstadium entsprechendes Gewebe als Ausdruck eines überwundenen, beendeten Krankheitsprozesses resultiert. Hier dürfte eigentlich nicht von therapiebedingtem Gestaltwandel gesprochen werden.

E.LETTERER (1948) fand bei urethanbehandelten Lymphogranulomatosen und leukämischen Myelosen im Knochenmark ein Schwinden vorwiegend der ausreifenden segmentierten Zellformen, während die Vorstufen sowohl des normalen als auch des leukämischen Mark an Zahl und Form unverändert blieben; daneben beschreibt E.LETTERER Pneumonien aleukocytären Charakters, die als Komplikation und Folge der Urethanbehandlung aufgefaßt werden. Eine auffällige Tendenz zu Atypien der proliferierenden Zellen, sowohl der myeloischen Stammzellen als auch der Bindegewebsbildner wird von W.MASSHOFF u. W.HEINZEL (1950) bei urethanbehandelten chronischen Myelosen beschrieben. Bei dem von W.DOERR u. FR.STEIN (1954) mitgeteilten Fall einer TEM-behandelten chronisch-lymphatischen Leukämie wurden nur noch Residuen leukämischer Infiltrate neben Zelltrümmern und einer nur leicht ausgebildeten Fibrosierungstendenz gefunden. R.BÖRNSTEIN u. FR.STEIN (1954) konnten den Verlauf einer Lymphogranulomatose unter Aktinomycin-C-Behandlung bioptisch verfolgen und anatomisch-histologisch ein narbiges Ausheilungsstadium autoptisch nachweisen; bei der Besprechung dieses Falles vergleichen die Autoren die intra vitam und

post mortem gewonnenen Befunde mit den exsudativen und produktiven Phasen der Entzündung und sehen in dem bis dahin noch nicht beobachteten Ausmaß der Wirkung des antibiotischen und cytostatischen Kombinationspräparates Aktinomycin-C und der unsicheren Stellung der Lymphogranulomatose, möglicherweise zwischen Infektions- und Geschwulstkrankheit, einen Zusammenhang.

Eine streng spezifische Arzneimittelwirkung im Hinblick auf die Tendenz zur Fibrosierung liegt aber sicher nicht vor, denn auch in der vorcytostatischen Aera wurden solche Befunde erhoben (K.v.MÜLLERN u. B.GROSSMANN, 1912), die H.STAHR (1925) veranlaßten, diese "fibröse" Form der Lymphogranulomatose dem scirrhösen Carcinom gleichzusetzen. In jüngerer Zeit wurde diese Tatsache der spontanen Fibrosierung des Lymphogranuloms von L.MAGNUS et al. (1968) wieder bestätigt, die bei einer 16 jährigen Patientin mittels axillärer Lymphknoten-Probeexcision eine sich durch starke Fibrosierungstendenz auszeichnende Lymphogranulomatose nachweisen konnten und lymphographisch, allerdings nach inzwischen begonnener Proresid-Behandlung, einen wohl auch auf eine fibrotische Erscheinungsform zurückzuführenden Ausfall der paraortalen Lymphknotengruppen fanden.

Angesichts dieser Gegebenheiten ist auch hier wiederum eine Trennung der Therapiewirkung von dem spontanen Verhalten schwierig und die Notwendigkeit der kritischen Beurteilung des Einzelfalles offenbar.

Andere als Ausdruck der durchgeführten cytostatischen Behandlung aufzufassende Befunde wurden von D.KLEMM et al. (1968) mitgeteilt: Nach Langzeitbehandlung eines an Plasmo-

cytom Erkrankten mit Endoxan trat eine Neuproliferation von dem ursprünglich gefundenen Zelltyp verwandten Zellformen mit jedoch stärkerer Entdifferenzierung und Verlust der Proteinsynthese auf. Diese Beobachtung wird von den Autoren möglicherweise auf einen mutagenen Effekt der angewandten alkylierenden Substanzen oder auch auf einen Selektionsvorgang im Sinne der Aussparung der schließlich das Krankheitsbild beherrschenden Zellformen zurückgeführt. Dennoch betonen H.WOHLENBERG et al. (1967), allerdings im Hinblick auf eine mit Endoxan behandelte Lymphogranulomatose, daß eine etwa im Verlauf der Behandlung auftretende Resistenz nur eine scheinbare sei und sich grundsätzlich durch hohe Dosen desselben cytostatisch wirksamen Medikamentes durchbrechen ließe, ohne daß bezüglich der Verträglichkeit weitere Konzessionen erforderlich seien.

Aus jüngerer Zeit liegen klinische Erfahrungsberichte bezüglich neu entwickelter und in die Behandlung eingeführter Substanzen vor: So berichtet H.GERHARTZ (1968) über die Behandlung von Monocytenleukämien mit Myelobromol; bei 32 Patienten konnten in 85% der Fälle im Hinblick auf die Senkung der Leukocytenzahl und des Rückganges der Milzschwellung Remissionen erzielt werden, während Thrombocyten und Erythrocyten nur eine geringfügige Beeinträchtigung erfuhren. Insgesamt wurde dieses Mittel für geeigneter als Myleran befunden, insbesondere wegen der auch bei Myleran-resistenten Fällen noch zu beobachtenden Wirksamkeit. K.HELLMANN et al. (1969) berichten in einer vorläufigen Mitteilung über zwei oral zu verabreichende als ICRF 154 (1,2-bis (3,5-dioxopiperazin-1-yl)aethan) und ICRF 159

(d,l-1,2-bis(3,5-dioxopiperazin-1-yl)propan) bezeichnete "Antitumorsubstanzen", von denen sich die letztgenannte im Rahmen der Leukämiebehandlung durch einen eindeutigen, die Leukocytenzahl senkenden Effekt auszeichnete, wobei in einem unter neun Fällen ein toxischer Effekt in Form von Alopezie und Gastroenteritis gesehen wurde. Das Fehlen jeglichen Effektes und auch etwaiger toxischer Erscheinungen unter der Behandlung mit ICRF 154 wird auf eine nur geringfügige intestinale Resorption zurückgeführt. Über den Einsatz des parenteral anzuwendenden Vincristine liegen Mitteilungen von G.GOERZ u. R.HAENSCH (1969) vor: Es wurde nach Verabreichung von nur zwei Milligramm dieses Mittels bei einem an Hodgkin-Sarcom Erkrankten schon nach 24 Stunden ein auch histologisch nachweisbarer Behandlungserfolg gesehen, indem die zahlreich vorhandenen Infiltrate und Tumoren der Haut des Stammes und der Extremitäten eine auffällige Regressionstendenz aufwiesen. Diese Beobachtung wird auf eine antimitotische Wirkung in Form eines metaphasearretierenden Effektes zurückgeführt. Die von M.J.OEHLERS et al. (1969) und H.J.WOODLIFF (1969) mitgeteilten Fälle akuter Lymphoblastenleukämien, in denen ein verzweifelter Behandlungsversuch mit l-Asparaginase unternommen wurde, waren auf Grund der intra vitam zu erhebenden Blutbefunde und des autoptischen Befundes durch eine hochgradige Alteration nicht nur der lymphatischen Organinfiltrate, sondern auch der zellulären Elemente des normalen Knochenmarks, an der die Kranken schließlich ad exitum kamen, charakterisiert.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Leistung der "spezifischen" Therapie der betreffenden Erkrankungen als uneinheitlich und im ganzen wohl auch als unsicher angesehen werden muß. Darüberhinaus bestehen große Schwierigkeiten bei der morphologischen Erfassung der angestrebten Therapiewirkung, sowie in der Abgrenzung derselben von dem spontanen Verhalten eines Krankheitsbildes. Die fließenden Übergänge der willkürlich festgesetzten Begriffe Hauptwirkung und Nebenwirkung, krankheitsauslösende und therapeutische Potenz eines Mittels bringen die weitgehende Unsicherheit innerhalb dieses Problemkomplexes zum Ausdruck.

Mittels Vergleichsuntersuchungen steht jedoch eine Methodik zur Verfügung, die tatsächliche Leistungsfähigkeit moderner "spezifischer" Therapiemaßnahmen in etwa zu beurteilen.

So untersuchten W.SIEGENTHALER et al. (1959) ein Kollektiv von Erkrankungen des hämatopoetischen und lymphoreticulären Systems der Jahre 1947 bis 1953 ohne cytostatische Behandlung im Vergleich zu einem solchen der Jahre 1954 bis 1957 mit cytostatischer Behandlung und konnten keine grundsätzliche Änderung des Gesamtbildes einer Erkrankung, sondern lediglich eine gewisse Zunahme der Überlebensdauer bei akuten Leukämien und das Auftreten bedeutender therapiebedingter Komplikationen feststellen. Ebenso findet P.GLOGNER (1964) bei einer Vergleichsuntersuchung der Jahre 194o bis 195o gegenüber 1951 bis 1961 keine bedeutende Wandlung bezüglich der leukämieeigenen morphologischen Befunde, dagegen jedoch einen signifikanten Rückgang der schweren Anämien und Schleimhautulcera, die der verbesserten

symptomatischen Therapie zugute gehalten werden. Auch die in jüngerer Zeit von P.A.CHERVENICK et al. (1967) und A.R.STEVENS Jr. (1969) bekanntgegebenen jahrelangen, trotz angewandter cytostatischer Behandlung als "spontan" bezeichneten, Remissionen bei an chronisch-lymphatischer Leukämie Erkrankten sind Einzelfälle, und überdies ist die Möglichkeit eines excessiv chronischen Verlaufes gerade der lymphatischen Leukämie seit längerem bekannt. J.R.DURANT u. J.A. FINKBEINER (1964) teilen bei fünf Fällen klinisch sicherer Lymphadenose bis zu zehn Jahre währende Remissionen bezüglich des Knochenmark- und Blutbildbefundes mit und geben zu bedenken, daß lymphoproliferative Prozesse ein weites Spektrum maligner, aber auch benigner Erkrankungen umfassen.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A. Untersuchungsgut und Methodik

Häufigkeit und Geschlechts- und Altersverteilung der Myelose, Lymphadenose, Lymphogranulomatose und des Plasmocytom

Zur Prüfung der Frage des Gestaltwandels der genannten Systemerkrankungen in dem Sektionsgut einer größeren Prosektur standen zunächst die Sektionsprotokolle einschließlich des von der Klinik mit den wichtigsten Daten der Krankengeschichte versehenen Sektionsantrages im Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln (Chefarzt und Ärztlicher Direktor Prof.Dr.med.K.Köhn) zur Verfügung.

Das Krankenhaus verfügt unter anderem über zwei große Innere Kliniken mit jeweils angegliederter Hämatologischer Ambulanz. Eine mögliche Häufung hämatologischer Erkrankungen gegenüber kleineren Krankenhäusern ohne diesbezügliche Akzentuierung muß insofern berücksichtigt werden.

Es wurden 1o Jahrgänge - von 196o bis 1969 - der Sektionsprotokolle manuell durchgesehen und zwar in der Weise, daß zunächst alle die Fälle, in denen entweder im Sektionsprotokoll oder in dem klinischen Begleitschreiben eines der genannten Leiden Erwähnung fand, registriert wurden. Aus diesem Kontingent wurden als nächstes alle die Fälle herausgehoben, bei denen pathologisch-anatomisch das jeweilige Krankheitsbild definitionsgemäß nachweisbar war. (Tab. 1)

Die Häufigkeit der Leukämien und der Lymphogranulomatose ist in dem hier untersuchten Sektionsgut um etwa 3o%

geringer als die von den oben angeführten Autoren (O.FRESEN, 1953, P.GLOGNER, 1964) gefundene. Diese Tatsache ist umso bemerkenswerter, als daß

Zahl der Gesamtsektionen 1960-1969	Myelose	Lymphadenose	Lymphogranulomatose	Plasmocytom
11 024	85 (0,77%)	54 (0,49%)	55 (0,49%)	42 (0,38%)+

Tab.1: Zahl der genannten Erkrankungen im Sektionsgut der Jahre 1960-1969.
+ in Klammern der Prozentsatz zu der Zahl der Gesamtsektionen.

es sich bei dem hier untersuchten Zeitraum um einen bis zu zwei Dezenien späteren gegenüber dem vergleichbarer oben genannter Untersuchungen handelt, mithin also ein Häufigkeitsanstieg entsprechend den bisher gemachten Beobachtungen (O.FRESEN, 1953, K.HAUSMANN, 1958, M.B.SHIMKIN, 1958, P.GLOGNER, 1964) zu erwarten gewesen wäre. Lediglich die von H.GÜTHERT et al. (1961) mitgeteilte Häufigkeit des Plasmocytoms von 0,3% in dem von ihnen bearbeiteten Sektionsgut der Jahre 1950-1960, sowie die von H.DÖRKEN u. I.VOLLMER (1968) gefundene (0,2% der Jahre 1935-1962) wurde in dem hier untersuchten Sektionsgut deutlich gesteigert gefunden.

Die Geschlechtsverteilung der genannten Erkrankungen in unserem Untersuchungsgut ist in Tab. 2 aufgeführt.

O.FRESEN hingegen fand bei den Leukämien ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechtes zwischen 63,4% und 66,6% bei den einzelnen Leukoseformen.

Das bevorzugte Auftreten der Lymphogranulomatose bei den Männern ist hier jedoch sehr deutlich; M.EDER u. M.ZAGEL (1962), O.FRESEN (1958) und R.GROSS et al. (1966) geben 62-63% für das männliche Geschlecht an, worin von O.FRESEN eine rückläufige Tendenz als Ausdruck einer zunehmenden Häufigkeit des Auftretens der

	Myelose	Lymph-adenose	Lympho-granulo-matose	Plasmo-cytom
männlich	42 (49,4%)	3o (55,5%)	38 (69,1%)	24 (57,1%)
weiblich	43 (5o,6%)	24 (44,5%)	17 (3o,9%)	18 (42,9%)+

Tab.2: Geschlechtsverteilung.

+in Klammern der Prozentsatz zur Gesamtfallzahl.

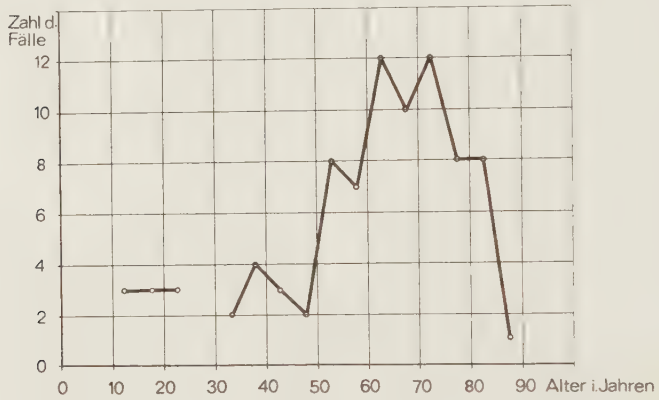
Lymphogranulomatose bei Frauen gesehen wird. C.STERNBERG (1936) selbst hingegen konnte kein Überwiegen des männlichen Geschlechts feststellen. Geringfügig bevorzugtes Auftreten des Plasmocytoms bei Männern wurde ebenfalls von H.DÖRKEN u. I.VOLLMER (1968) und H.GÜTHERT et al. (1961) gefunden, P.OBRECHT et al. (1963) jedoch teilen einen Beifall des männlichen Geschlechts in 62% der Fälle mit.

Altersverteilung.

Die Tatsache, daß die myeloische Leukämie in jedem Lebensabschnitt auftreten kann, jedoch Menschen in mittlerem und höherem Alter bevorzugt befällt, ergibt sich aus Graphik 1.

Ein noch deutlicheres gehäuftes Auftreten der lymphatischen Leukämie in höherem Alter mit einem Gipfel in der

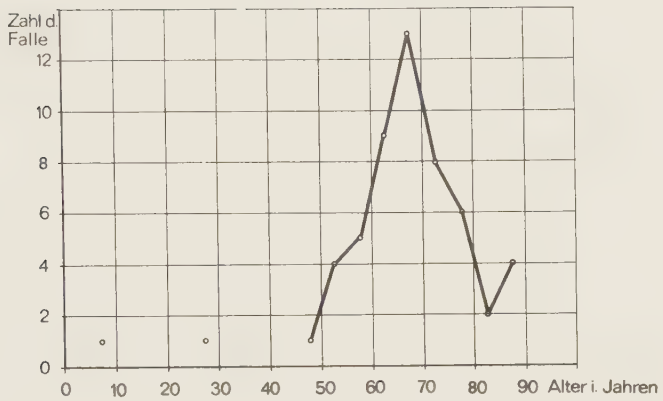
zweiten Häifte des siebenten Lebensjahrzehnts ergibt sich aus Graphik 2. Diese Tatsache stimmt auch recht gut mit den von O.FRESEN (1955) mitgeteilten Beobachtungen überein, der eine deutliche Zunahme der Lymphadenose jenseits des 4o.Lebensjahres mit Gipfel zwischen dem 6o. und 7o. Lebensjahr angibt. Auffällig ist der um ein Jahrzehnt höhere Altersdurchschnitt bei den Frauen gegenüber den Männern.



	gesamt	männlich	weiblich
Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Todes in Jahren	59,4	58,9	59,9

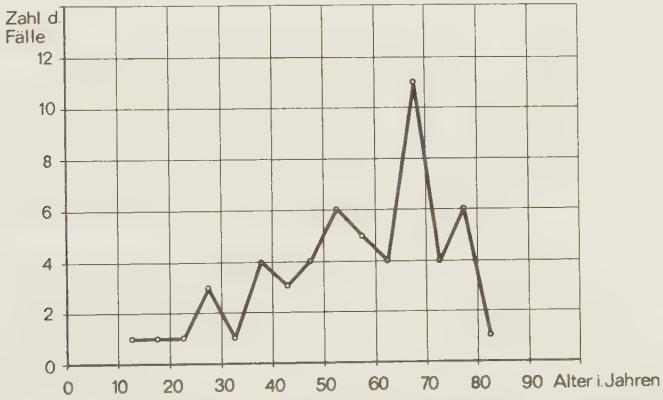
Graphik 1: Altersverteilung der myeloischen Leukämie.

Bezüglich der Altersverteilung der Lymphogranulomatose wird immer wieder das gehäufte Auftreten in bestimmten Lebensabschnitten mit oft doppelgipfliger Altersverteilungskurve mitgeteilt. R.GROSS et al. (1966) fanden bei einer klinischen Studie anhand von 7oo Fällen ein Maximum zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr und einen zweiten



	gesamt	männlich	weiblich
Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Todes in Jahren	66,8	62,1	72,8

Graphik 2: Altersverteilung der lymphatischen Leukämie.

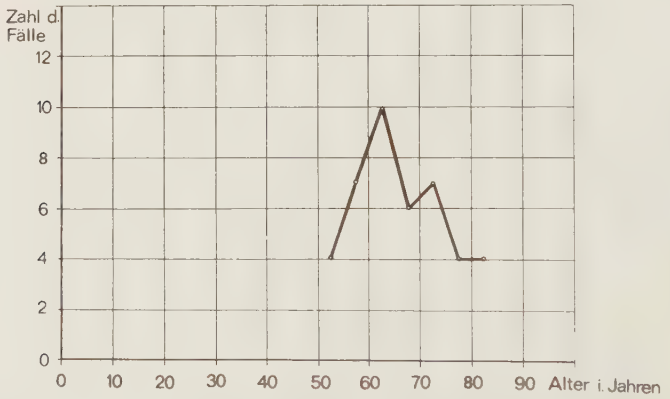


	gesamt	männlich	weiblich
Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Todes in Jahren	55,5	53,9	59,2

Graphik 3: Altersverteilung der Lymphogranulomatose.

kleineren Gipfel zwischen dem 5o. und 6o. Lebensjahr. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt H.DÖRKEN (196o) bei der Auswertung der Todesursachenstatistik von den USA und einigen europäischen Ländern, jedoch mit einem Maximum im siebenten Dezenium. O.FRESEN (1958) beobachtete eine gewisse Häufung im dritten und vierten Lebensjahrzehnt bei breitem Altersspektrum, M.EDER u. M.ZAGEL (1962) geben wiederum eine doppelgipflige Altersverteilungskurve mit Häufung um das 35. und 55. Lebensjahr an bei einem Durchschnittsalter von 45,8 Jahren.

Graphik 3 läßt erkennen, daß die Lymphogranulomatose in dem hier untersuchten Sektionsgut in allen Lebensabschnitten jenseits der ersten Lebensdekade auftritt, unter stetiger Zunahme von der zweiten Hälfte des vierten Dezeniums



	gesamt	männlich	weiblich
Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Todes in Jahren	67,4	67,3	67,5

Graphik 4: Altersverteilung des Plasmocytom.

an und deutlicher Gipfelbildung ausgangs des siebenten Lebensjahrzehnts.

Das Plasmocytom wird recht einheitlich als eine Erkrankung wiederum des höheren Lebensalters beschrieben. So waren 86% der von P.OBRECHT et al. (1963) beobachteten 69 an Plasmocytom Erkrankten über 45 Jahre alt, ferner kein Patient unter 35 Jahren. H.GÜTHERT et al. (1961) bearbeiteten 49 Fälle unter denen ein Kind und zwei jugendliche Personen vertreten waren, die übrigen zwischen 39 und 76 Jahren alt waren.

In dem hier untersuchten Sektionsgut fand sich kein Fall diesseits des 5o.Lebensjahres. Eine deutliche Häufung besteht zwischen dem 6o. und 65.Lebensjahr. H.DÖRKEN u. I.VOLLMER (1968) geben einen Altersgipfel zwischen dem 5o. und 6o.Lebensjahr an, das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Todes liegt jedoch mit 61,3 Jahren bei den Männern und 63,4 Jahren bei den Frauen etwas niedriger.

Die soeben gemachten Angaben bezüglich Häufigkeit, sowie Geschlechts- und Altersverteilung beziehen sich nur auf die Fälle, bei denen das jeweilige Krankheitsbild pathologisch-anatomisch eindeutig nachweisbar war. Innerhalb dieses Kontingentes wurden dann die Krankengeschichten von denjenigen Fällen durchgemustert, bei denen die intra vitam gestellte Diagnose von der post mortem gestellten divergierte.

Innerhalb des anderen Kontingentes (Fälle, bei denen die Klinik eine der genannten Erkrankungen diagnostiziert hatte, dieselbe pathologisch-anatomisch jedoch nicht nachgewiesen werden konnte) wurden alle Krankengeschichten durchgesehen.

Es wurden die Fälle aussortiert, bei denen es sich um eine kaum gestützte Verdachtsdiagnose, um fragwürdige Aussagen der Angehörigen oder auch um andere unsichere anamnestische Angaben handelte. War hingegen aus dem Krankenblatt zu entnehmen, daß klinisch eine Leukämie, ein Plasmocytom oder eine Lymphogranulomatose gesichert worden waren, so wurde dieser Fall weiterhin registriert. Es wurden somit alle Fälle erfaßt, bei denen intra vitam oder post mortem irgendwann einmal eine Leukämie, ein Plasmocytom oder eine Lymphogranulomatose diagnostiziert worden waren. Darüber hinaus waren innerhalb dieses Untersuchungsgutes zwei Kontingente voneinander zu trennen: erstens die Gruppe der Fälle, bei denen die klinischen Befunde durch die Sektion bestätigt werden konnten und eine zweite Gruppe von Fällen, bei denen die Autopsie ein Krankheitsbild ergab, welches dem klinischen Befund nicht entsprach.

Aus dieser zweiten Gruppe seien nun einige eindrucksvolle Beobachtungen ausführlicher dargestellt, um die Schwierigkeiten der Beurteilung eines etwaigen Gestaltwandels der Hämo- und Lymphoblastosen, sowie der retothelialen Erkrankungen aufzuzeigen.

B. Epikritische Betrachtung einiger ausgewählter Krankheitsbilder

1.) J.B., männlich, geb. 3.8.1899

Klinische Diagnose: Lymphoreticulose

Pathologisch-anatomische Diagnose: Tumorartige Lymphadenose (oder Lymphosarcomatose

Klinischer Bericht (Auszug aus dem Krankenblatt):

Krankenhausaufnahme des Patienten im Februar 1966 wegen seit einigen Monaten zunehmender Schwellung der jetzt bis bohnengroßen Lymphknoten des Halses, der Regio supraclavicularis, der Axilla und der Inguinalgegend beiderseits. Hepatosplenomegalie.
Leukocyten im peripheren Blut: 9 ooo-15 ooo (55% Lymphocyten). BSG: 56/81.
Lymphknoten-Biopsie: Strukturaufhebung, diffuse reticuläre Hyperplasie, Durchsetzung von Kapselraum und Kapsel mit lymphoreticulären Infiltraten.
Lymphknoten- und Milzpunktat: monotones Zellbild "mittelreifer" Lymphocyten, auffällig viele "Faserzellen".
Elektrophorese: geringe Albuminverminderung auf 34,7rel% (Norm 4o-5o) und g-Globulinvermehrung auf 33,5rel% (Norm 22-26), Gesamteiweiß normal.
Röntgenuntersuchung des Magens: hochgradige polypöse Schleimhautveränderungen sprechen differentialdiagnostisch für intramurale Tumorveränderungen.
Behandlung unter anderem mit Trenimon (insgesamt 35 ooogg intravenös). Rückgang der Lymphknotenschwellung und der Splenomegalie. BSG normalisiert. Blutbildwerte unverändert. Entlassung April 1966.
1967 zunächst ambulant dann stationäre Strahlenbehandlung wegen erneut aufgetretener Lymphknotenschwellungen.

Leukocyten: um 13 ooo (56% Lymphocyten).
Thrombocyten: um 66 ooo.
Sternalpunktion: lymphoreticuläre Markinfiltration ohne wesentliche Verdrängungserscheinungen des blutbildenden Markes.
Entlassung September 1967.
Januar 1968 wiederum Aufnahme zur stationären Behandlung wegen generalisierter Lymphknotenschwellung, Hepatosplenomegalie, sowie allgemeiner körperlicher Schwäche.
Unter stetigem Anstieg der Leukocytenzahl auf 116 ooo (9o% Lymphocyten), sowie zunehmender Anämie und Thrombocytopenie verstirbt der Kranke Anfang März 1968 im Herzkreislaufversagen.

Sektionsbefund (SN 444/1968):
Generalisierte Lymphknotenvergrößerung mit einem doppeltmannsfaustgroßen aus miteinander verbackenen Lymphknoten bestehenden Tumor im Retroperitonealraum, der sich entlang der großen Beckengefäße in das kleine Becken fortsetzt. Verdrängung und Kompression der Ureteren in ihren distalen Abschnitten, Hydroureter und Hydronephrose beiderseits. Zahlreiche bis kleinhühnereigroße Lymphknoten im Bereich der Mesenterialwurzel, parapankreatisch, im großen und kleinen Netz und im Bereich des Leberhilus. Kompressionstenose des eben noch sondendurchgängigen Ductus hepaticus communis (kein Ikterus).
Multiple bis pflaumengroße Lymphknoten supra- und infraclaviculär.
Hochgradig polypös verdickte Magenschleimhaut.
Grobknotige Durchsetzung der Nebennieren, des Pankreas und der Schilddrüse.
Hepatosplenomegalie (1 8oo und 1 21og).
Schlaffe Dilatation des Herzens. Mittelgradige allgemeine Gefäßsklerose. Altersemphysem der Lungen mit anthracotischen Spitzenindurationen, schleimige Bronchitis, akute Bronchopneumonien beider Lungenunter-

lappen.

Histologischer Befund:

(Paraffineinbettung. Färbung: HE, van Gieson, Versilberung nach Gömöri.)

Lymphknoten: (s. Bildanhang, Abb. 1 u. 2) Pulpa gleichmäßig von kleinen Lymphocyten überschwemmt bei aufgehobener Lymphknotenstruktur, auch die Kapsel wird von kleinen Lymphocyten durchsetzt. Keine Vermehrung der reticulären Fasern.

Knochenmark: Diffuse, stellenweise auch knotige Infiltration von kleinen Lymphocyten, daneben zahlreiche Blutbildungsherde und Megacaryocyten.

Leber: Dichtzellige lymphocytäre Infiltration der Glissonschen Felder.

Milz: (Abb.3) Aufhebung der normalen Organstruktur, Pulpa gleichmäßig von kleinen lymphatischen Zellen durchsetzt.

Epikritische Betrachtung

Das vorliegende Krankheitsbild zeigt die Schwierigkeiten, die bei der Abgrenzung der einzelnen dem lymphatischen System zuzuordnenden Erkrankungen auftreten, insbesondere die Schwierigkeiten der Abgrenzung der Lymphadenose, des Lymphosarcoms, der Lymphoreticulose und des lymphoidzelligen Retothelsarcoms. Während die Klinik im vorliegenden Fall eine Lymphoreticulose diagnostizierte, imponierte pathologisch-anatomisch das Krankheitsbild als tumorartige Lymphadenose (s. auch letztes Blutbild). Ohne Kenntnis des Blutbildes müßte pathologisch-anatomisch auch ein generalisiertes Lymphosarcom in Erwägung gezogen werden, für eine reticuläre Erkrankung konnten wir keinen Anhaltspunkt gewinnen.

Die Differenzen zwischen klinischem und pathologisch-anatomischem Befund sind hier ganz offensichtlich nicht durch einen spontanen oder therapeutisch bedingten Gestaltwandel

hervorgerufen, sondern sie spiegeln lediglich eine unterschiedliche Auffassung der einzelnen Diagnostiker über die Einordnung dieses Krankheitsbildes wieder oder sind Folge der erheblichen Variationsbreite der lymphatischen beziehungsweise lymphoreticulären Systemerkrankungen.

2.) I.G., weiblich, geb. 31.3.1909

Klin. Diagnose: Plasmocytom

Path.-anat. Diagnose: Aleukämische Myelose (Plasmazell-Leukämie?)

Klin. Bericht (Auszug aus dem Krankenblatt):
Krankenhausbehandlung der Patientin im November 1967 wegen Pneumonie. Anhaltende li-Verschiebung im weißen Blutbild, Thrombocytopenie von 25 000, Anämieneigung, BSG auf über 100 nach 2 Stden. beschleunigt.
Mittels Papier- und Immunelektrophorese sowie Sternalpunktion Sicherung der Diagnose Plasmocytom. Röntgenologisch keine Destruktionen des Skelettsystems nachweisbar. Remission nach einer Alkerankur (70mg): Gegenüber den Vorbefunden Rückgang des Plasmazell- und Reticulumzellanteils, sowie verstärkte Erythro- und Granulopoese im Sternalmark. Entlassung in ambulante Weiterbehandlung.
Im Mai 1968 erneut stationäre Behandlung. Unter Blutbild- und Sternalpunktatkontrolle Fortführung der cytostatischen Behandlung mit Endoxan (6g) und Stilbamidin (13 Amp.).
Unter zunehmendem Kräfteverfall verstirbt die Kranke im Herzkreislaufversagen im Januar 1969.

Sektionsbefund (SN 29/1969):
Wirbelsäule makroskopisch frei von Plasmocytomherden. Blaßrotes Knochenmark des rechten Femur. Hepatosplenomegalie (2 000 und 270g). Keine vergrößerten Lymphknoten. Makroskopisch kein Anhalt für das Vorliegen eines

Plasmocytoms. Schlaffe Dilatation des Herzens. Akutes Lungenödem.

Histologischer Befund:

(Paraffineinbettung. Färbungen: HE, van Gieson.)

Knochenmark: (Abb.4) Massenhaft völlig undifferenzierte Zellformen, die unter anderem kleinere und größere Reticulumzellen, Paramyeloblasten und Plasmoblasten darstellen. Stellenweise sehr uniforme Zellherde völlig undifferenzierter Stammzellen.

Leber: (Abb.5 und 6) Sinusoide gefüllt mit unreifen Zellen der weißen Reihe, aber auch jugendlichen und segmentierten Leukocyten, sowie reifen und unreifen Plasmazellen.

Milz: Pulpa überschwemmt mit vorwiegend unreifen weißen Blutzellen, einzelnen Reticulumriesenzellen und reifen und unreifen Plasmazellen.

Nieren: Einzelne Herde von Reticulumzellen, keine Plasmazellen, keine Plasmocytomniere.

Epikritische Betrachtung

Während der klinische Befund und auch das Sternalpunktat 1967 auf das Vorliegen eines Plasmocytoms hinwiesen, wenngleich auch röntgenologisch eine Bestätigung nicht erbracht werden konnte, ergab der pathologisch-anatomische Befund ein völlig abweichendes Bild, nämlich, wie anhand der beigefügten Abbildungen der Knochenmark- und Leberschnittpräparate zu erkennen ist, eine klassische Myelose. Somit erhebt sich die Frage, ob hier eine Abwandlung des Krankheitsbildes spontan oder unter der Therapie eingetreten ist oder, ob es sich vielleicht von vorneherein nicht, wie die Klinik annahm, um ein Plasmocytom, sondern um eine polyblastische Reticulose mit plasmazellulärer Ausdifferenzierung gehandelt hat (wofür die negativen Röntgenbefunde sprechen könnten).

Auch könnte sich hier ein echtes Plasmocytom in eine Plasmazell-Leukämie entwickelt haben, die final in das Bild der Myelose übergegangen ist, denn in unseren Befunden fallen reichliche auch unreife Plasmazellen in den leukämischen Infiltraten auf. Andererseits ist aber die Plasmazell-Leukämie außerordentlich selten und geht zumeist mit einer Ausschwemmung von Plasmazellen in das periphere Blut einher, was hier jedoch nicht beobachtet werden konnte.

Somit bleibt auch die Einordnung dieses Falles unklar, und es kommt auf den Standpunkt des Betrachters an, ob hier von der Variation eines Krankheitsbildes, einem therapeutischen oder spontanen Gestaltwandel oder von einer Fehldiagnose gesprochen werden soll.

3.) P.B., männlich, geb. 24.6.1885

Klin.Diagnose: Lymphogranulomatose (histologisch durch Lymphknotenbiopsie gesichert)

Path.-anat. Diagnose: Kein Anhalt für Lymphogranulomatose.

Klin. Bericht (Auszug aus dem Krankenblatt):

1919 Gonorrhoe, 192o Lues.

1961 Auftreten einer auch mittels li-seitiger axillärer Lymphknoten-Probeexcision (Abb.7) histologisch gesicherten Lymphogranulomatose. Während des stationären Aufenthaltes und in der Folgezeit auch ambulant cytostatische Behandlung mit Endoxan.

1964 Krankenhausbehandlung wegen einer schon 196o diagnostizierten hämolytischen Anämie mit positivem Coombs-Test. Keine peripheren Lymphknotenschwellungen, keine Hepatosplenomegalie. Februar 1965 erneut Krankenhausaufnahme mit zunehmender allgemeiner Schwäche und Abgeschlagenheit. Bei rezidivierenden Bronchopneumonien

mit deutlicher Leukocytose um 15 ooo bei geringfügiger li-Verschiebung im weißen Differentialblutbild und auf über 1oo nach 2 Stden. beschleunigter BSG, zunehmender Herzinsuffizienz und praefinal auftretender Parotitis verstirbt der Kranke Ende März 1965 im protrahierten Herzkreislaufversagen.

Sektionsbefund (SN 163/1965):
Keine Lymphknotenvergrößerungen.
Chronisch substantielles Lungenemphysem, chronisch rezidivierte Bronchitis. Eitrig konfluierte, teils akute, teils chronische Bronchopneumonien beider Lungenunterlappen, herdförmige Fibrosierungen daselbst.
Hypertrophie des rechten und geringere auch des linken Ventrikels des jetzt schlaff dilatierten Herzens.
Hochgradige Stauungsinduration der Leber und der Milz (Organgewicht 1 62o und 41og). Kleinhühnereigroßer, frischerer Milzinfarkt.
Hochgradige kalkige Arteriosklerose der Aorta mit aneurysmatischer Ausbuchtung im ascendierenden Teil.
Arteriosklerotische Schrumpfniere rechts, zwei etwa fingernagelgroße arteriosklerotische Narben der linken Niere.
In den linken Leberlappen penetrierendes fünfmarkstückgroßes Ulcus ventriculi.
Zustand nach Leistenbruch-Op. mit Semicastratio links.
Histologischer Befund:
(Paraffineinbettung. Färbungen: HE, van Gieson.)
Leber, Milz: Hochgradige chronische Stauungsinduration, kein Anhalt für Lymphogranulomatose.
Knochenmark (Sternum): Normale Zellzusammensetzung, keine Lymphogranulomherde nachweisbar.
Lymphknoten (einzelne kleine solche des Halses): Unauffällige Lymphknotenstruktur, kein Anhalt für Lymphogranulomatose.

Epikritische Betrachtung

An der 1961 gestellten Diagnose des Lymphogranuloms kann nicht gezweifelt werden, da sie histologisch durch die Lymphknotenuntersuchung gesichert wurde. Wenn nunmehr nach dem Tode, der vier Jahre nach der Diagnosestellung eintrat, keine Residuen der Lymphogranulomatose mehr gefunden wurden, so muß dies als Therapieeffekt gewertet werden. Die Therapie hat hier praktisch zu einer "Heilung" des Krankheitsbildes geführt, was natürlich nicht bedeuten muß, daß bei längerem Überleben des Patienten nicht ein Rezidiv hätte auftreten können. Die Lymphogranulomatose ist ein Krankheitsbild, welches in Schüben verläuft und unter geeigneter Behandlung auch längere Verlaufszeiten aufweisen kann. Die beigefügte histologische Abbildung zeigt eindeutig eine klassische Lymphogranulomatose, es kann sich also auch nicht um ein Paragranulom gehandelt haben, dessen gutartiger Verlauf ja hinlänglich bekannt ist.

Die vorliegende Beobachtung zeigt deutlich, wie durch die Therapie (bei der Lymphogranulomatose kann es aber auch zu Spontanremissionen kommen) das morphologische Bild selbst als unheilbar geltender lymphoreticulärer Erkrankungen völlig verändert und verschoben werden kann. Ob aber eine solche Remission oder Heilung (?) als therapiebedingter Gestaltwandel bezeichnet werden kann, muß bezweifelt werden.

4.) H.H., männlich, geb. 26.8.1904

Klin. Diagnose: Rundzell-Sarcom des knöcheren Beckens (durch histologische Untersuchung verifiziert)

Path.-anat. Diagnose: Plasmocytom und klein- beziehungsweise lymphoidzelliges Retothelsarcom

Klin. Bericht (Auszug aus dem Krankenblatt):
1967 in einem auswärtigen Krankenhaus Operation und histologische Verifizierung eines Rundzell-Sarcoms des knöchernen Beckens in der Gegend der rechten Ileosacralfuge und anschließender Strahlenbehandlung.
Mitte September 1968 Aufnahme des Patienten im Städtischen Krankenhaus Berlin-Neukölln in schlechtem Allgemein- und Ernährungszustand mit multiplen uncharakteristischen auf Metastasierung zu beziehende Beschwerden.
Weißes Differentialblutbild unauffällig. Hb 7g% bei 2,o Mill. Erythrocyten, Thrombocyten 61 ooo, BSG 65/115.
Röntgenuntersuchung des Beckens und der Wirbelsäule: Strukturverdichtungen und zahlreiche runde Aufhellungen.
Eine bald auftretende Urämie konnte gut beeinflußt werden, dennoch nach etwa zwei Wochen Eintritt des Todes unter den Zeichen des Herzkreislaufversagens.

Sektionsbefund (SN 766/1968):
Multiple bis walnußgroße grau-glasige Herde des Sternum, zahlreicher Rippen, der Markhöhle des rechten Femur, sowie der gesamten Wirbelsäule mit Kompressionsfraktur des 11. Brustwirbelkörpers.
Zahlreiche geringfügig vergrößerte Lymphknoten des Mediastinum, des Bauchraumes, sowie retroperitoneal.
Große, blasse Nieren mit verbreiterter Rinde.
Allgemeine Anämie der Leichenorgane.
Altersemphysem der Lungen, schlaffe Dilatation des Herzens.
Histologischer Befund:
(Paraffineinbettung. Färbungen: HE, van Gieson, Versilberung nach Gömöri.)
Sternalmark: (Abb.8) Typisches Bild eines Plasmocytoms mit zahlreichen herdförmigen Plasmazellansammlungen.
Femurmark: (Abb. 11) Zahlreiche Plasmazellherde, sowie Herde eines lymphoidzelligen Retothelsarcoms mit reichlichen versilberbaren Fasern.

Lymphknoten: (Abb.1o) Aufgehobene Struktur, diffuse Durchsetzung von kleinen lymphoiden Reticulumzellen, die auch die Lymphknotenkapsel durchdringen, hochgradige Vermehrung der versilberbaren Fasern (lymphoidzelliges Retothelsarcom).
Niere: (Abb.9) Hochgradige dysproteinämische Nephrose mit deutlich erweiterten, massenhaft Eiweißkoazervate enthaltenden Tubuli, Glomerulonephrose (Plasmocytomniere).
Leber, Milz: Histologisch unauffällig.

Epikritische Betrachtung

Die Differenz zwischen der klinischen und pathologisch-anatomischen Diagnose beruht ohne Zweifel auf einer Fehldiagnose. Das von der Klinik beziehungsweise bei der ersten histologischen Begutachtung im Beckenkamm nachgewiesene Rundzellsarcom ist - wie die eingehende postmortale pathologisch-anatomische Untersuchung zeigte - ein klein- und lymphoidzelliges Retothelsarcom. Insofern können wir nicht von einer Abwandlung des Krankheitsbildes sprechen. Auffällig ist aber das Nebeneinander zweier verschiedener blastomatöser Krankheiten. Während es stellenweise im Knochenmark zu einer plasmazellulären Neubildung im Sinne des Plasmocytoms gekommen war (s.Abb.8) und auch die Niere das typische Bild der Plasmocytomniere zeigte, hatten andere Knochenmarkbezirke (leider konnte nicht das ganze Skelettsystem untersucht werden) und auch verschiedene Lymphknotengruppen ein Retothelsarcom entwickelt. Ob man in diesem Fall berechtigt ist, von einem Gestaltwandel zu sprechen, muß ebenfalls bezweifelt werden, da es sich offensichtlich um das Nebeneinander zweier Erkrankungen handelt, beziehungsweise um eine nach zwei Seiten hin

erfolgte blastomatöse Entwicklung des reticulären Gewebes.

5.) L.B., weiblich, 2o.3.1911

Klin. Diagnose: Lymphadenose (histologisch durch Lymphknotenuntersuchung gesichert)
Path.-anat. Diagnose: Lymphogranulomatose

Klin. Bericht (Auszug aus dem Krankenblatt):
1965 im peripheren Blut 14 ooo Leukocyten (5o% Lymphocyten), Thrombocyten 12o ooo, rotes Blutbild unauffällig. Geringfügige Leberschwellung, keine peripheren Lymphknotenvergrößerungen, Milz nicht tastbar.
Ambulante Behandlung mit Fowlerscher Lösung.
1967 Auftreten von bis bohnengroßen Lymphknoten am Hals, supraclaviculär, axillär und inguinal. Leber 21/2 Querfinger, Milz 2 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar.
Ambulante Behandlung mit Leukeran. Verdacht auf unexakte Medikamenteneinnahme. Weitere Vergrößerung der peripheren Lymphknoten auf bis Taubeneigröße, Milz in Nabelhöhe, Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar.
1968 Endoxanbehandlung.
Leukocyten 19 7oo; Stab 1, Segm 2, Mono 1, Lymphocyten 87, Lymphoblasten 9. Thrombocyten 35 ooo. Rotes Blutbild unauffällig.
Antibiotische Behandlung wegen Pneumonie, Cholecystitis und Angina.
Januar 1969 Krankenhausaufnahme der Patientin. Bis hühnereigroße periphere Lymphknoten, Milz 3 Querfinger unter dem Nabel, Leber 3 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar.
Leukocyten 76 ooo (85% Lymphocyten, 5% Lymphoblasten). Thrombocyten 61 ooo.
Röntgenuntersuchung des Thorax: Rechtsseitiger mediastinaler und hilärer Lymphknotenbefall.
Lymphknotenbiopsie rechte Axilla: (Abb.13 und 12)
Struktur völlig aufgehoben, Pulpamaschen gleichmäßig

mit kleinen Lymphocyten gefällt, stellenweise Infiltration der Lymphknotenkapsel. Diagnose: Lymphadenose. Behandlung mit Trenimon. Rückgang der Leukocytenzahl auf 8 ooo. Entlassung im März 1969.
Bald jedoch wieder Ansteigen der Leukocyten auf über 5o ooo, sodaß ambulant die Leukeranbehandlung wieder aufgenommen wurde. Dennoch Zunahme der Lymphknotenschwellungen und der Hepatosplenomegalie.
Erneute Krankenhausaufnahme Ende Mai 1969.
Leukocyten 133 ooo; Stab 1, Segm 3, Lymphocyten 92, Lymphoblasten 4. Thrombocyten 58 ooo. Hb 8,2g% bei 3,1Mill Erythrocyten.
Unter einer Varicelleninfektion deutlicher Rückgang sämtlicher peripherer Lymphknotenschwellungen.
Im folgenden unter remittierenden hochfieberhaften Temperaturen Entwicklung einer Panmyelophthise.
Unter dem Bild einer Pneumonie verstirbt die Patientin Mitte Juli 1969. Letztes Blutbild zwei Tage ante finem: Leukocyten 2 7oo. Thrombocyten 3 ooo. Hb 4,4g% bei 1,52Mill Erythrocyten.

Sektionsbefund (SN 657/1969):
Generalisierte Lymphknotenhyperplasie bis etwa Bohnengröße. Hepatomegalie (2 28og), grau-bräunliche, etwas höckerige Schnittfläche mit deutlicher Felderung. Splenomegalie (87og), rötlich-graue, strukturlose Schnittfläche. Blass-rötliches Knochenmark des Sternum und des Femur rechts.
Stecknadelkopfgroße Blutungen der serösen Häute. Blutig tingierter Ascites und Pleuraerguß beiderseits. Petechiale Blutungen der Magenschleimhaut, beider Nierenbecken, sowie der Blasen- und Rectumschleimhaut. Nekrotisierende, ulcerierende Entzündung im Bereich beider Mundwinkel, des Pharynx, der Trachea, des Oesophagus, des Harnblasenfundus und der Ampulla recti.
Massive Bronchopneumonien beider Lungenunterlappen, schlaff dilatiertes Herz.

Histologischer Befund:
(Paraffineinbettung. Färbungen: HE, van Gieson)
Lymphknoten: (Abb.15 und 14) Die Struktur ist aufgehoben. Es finden sich zahlreiche atypische Reticulumzellen, Sternbergsche Riesenzellen, Lymphocyten, Fibroblasten und zahlreiche Kapillarsprossungen. Klassisches Bild der Lymphogranulomatose.
Knochenmark: Massive lympho-granulomatöse Durchsetzung.
Leber (Abb.16), Milz, Nieren: Diffuse Lymphogranulominfiltrate.

Epikritische Betrachtung

Im vorliegenden Fall muß man in der Tat von einem Gestaltwandel des Krankheitsbildes sprechen, denn hier hat sich ohne Zweifel das eine genau definierbare, klinisch und pathologisch-anatomisch eindeutige Krankheitsbild, nämlich eine klassische Lymphadenose, innerhalb etwa eines halben Jahres in ein anderes, ebenfalls genau definierbares Krankheitsbild, in eine klassische Lymphogranulomatose entwickelt. Da ausreichende klinische und histologische Untersuchungen vorliegen, kann weder an der Lymphadenose noch an der Lymphogranulomatose gezweifelt werden. Es wurden nach der Sektion alle Organe und Lymphknotengruppen histologisch durchuntersucht, aber kein Anhaltspunkt mehr für das Vorliegen einer Lymphadenose gefunden. Ein derartiges Umschlagen einer Lymphadenose in eine Lymphogranulomatose ist bereits, wie oben erwähnt, von M.KRIM et al. (1952) beschrieben worden. Inwieweit hier jedoch die Therapie verantwortlich zu machen ist muß offen gelassen werden, da derartige Wandlungen auch spontan beobachtet wurden (A.DIETRICH, 1912).

6.) H.-J.G., männlich, geb. 5.5.1922

Klin. Diagnose: Chronisch myeloische Leukämie
Path.-anat. Diagnose: Diffuse Retothelsarcomatose

Klin. Bericht (Auszug aus dem Krankenblatt):
1968 wird in einem auswärtigen Krankenhaus durch histologische Untersuchung eines Leberpunktates (s. Abb.17) eine chronisch myeloische Leukämie entdeckt. Behandlung mit Myleran. Mai 1969 Aufnahme im Städtischen Krankenhaus Berlin-Neukölln unter der Verdachtsdiagnose: Lumbaler Bandscheibenprolaps.
Leukocyten 53 7oo; Bas 1, Eos o,5, Mybl 4,5, Prom 1,o, Myl 1,o, Meta 2,5, Stab 7,5, Segm 78,5, Lymph 2,5, Mono 1,o. Rotes Blutbild und Thrombocyten unauffällig.
Im Verlauf der stationären Behandlung Leukocyten-Anstieg auf 8o ooo.
Bei der schließlich durchgeführten Operation des Bandscheibenprolaps findet sich ein manschettenförmiger epiduraler Tumor mit Rückenmarkskompression bei D 1o-11 und L 4-5.
Die histologische Untersuchung einer Gewebeprobe führt zur Diagnose Retothelsarcom.
Unter Pulsfrequenz- und Körpertemperaturanstieg kommt der Kranke im Juni 1969 ad exitum.

Sektionsbefund (SN 548/1969):
Multiple bis pflaumengroße, auf der Schnittfläche grauweißliche Lymphknoten paraortal und pariliacal.
Diffuse und herdförmige weißliche Infiltrate des rechten Femurmark.
Diffuse und knotige Durchsetzung der Wirbelkörper der unteren Brustwirbelsäule und der oberen Lendenwirbelsäule von einem markig-grauen Fremdgewebe mit Übergreifen auf den Duralsack - Kompression des Rückenmarks.
Herdförmige grau-weißliche Infiltrate der paravertebralen Rückenmuskulatur.
Hepatosplenomegalie (1 86o und 465g) bei sonst makroskopisch unauffälligem Organbefund.
Schlaffe Dilatation des Herzens.

Zahlreiche akute Bronchopneumonien beiderseits, mittelgradiges Lungenödem.
Nieren makroskopisch unauffällig.
Histologischer Befund:
(Paraffineinbettung. Färbungen: HE, van Gieson, Versilberung nach Gömöri.)
Lymphknoten: (Abb.18) Mittel- bis großzelliges und auch polymorphzelliges Retothelsarcom mit reichlichen versilberbaren Fasern. In allen untersuchten Lymphknotengruppen gleiches uniformes Bild.
Leber: (Abb.19) Keine umschriebenen Tumorherde (s. makroskopischen Befund). Die Sinusoide der Leber sind jedoch nicht nur mit myeloischen Zellen, sondern auch mit atypischen Reticulumzellen und Reticulumriesenzellen gefüllt. Die Glissonschen Felder sind bis auf geringe myeloische Infiltrate unauffällig. Die Sternzellen sind geschwollen, stellenweise Blutbildungsherde um die Sternzellen herum.
Milz: (Abb.2o) Die Struktur ist aufgehoben, keine Lymphknötchen sichtbar. Es liegt eine reticuläre Hyperplasie vor. Weitgehende Zurückdrängung der Lymphocyten. Herdförmige Ansammlungen von atypischen Reticulumzellen, auch Reticulumriesenzellen, sowie nicht näher differenzierbaren Blutzellen der weißen Reihe (?).

Epikritische Betrachtung

Die vorliegende Beobachtung ist schwer zu deuten. An der klinisch diagnostizierten myeloischen Leukämie bestehen wohl keine Zweifel, wie aus dem Blutbild und auch aus dem histologischen Bild der Leber eindeutig hervorgeht. Die Sektion deckt nun aber eine generalisierte Lymphknotenerkrankung auf. Überraschenderweise lag hier nicht etwa eine myeloische Metaplasie vor, sondern ein eindeutiges Retothelsarcom. Milz und Leber dagegen zeigten sowohl Veränderungen, die zur Myelose, als auch zu einer Reticulose

passen würden, nicht jedoch zum Retothelsarcom. Aus Milz und Leber könnte man durchaus eine polyblastische Reticulose diagnostizieren. Derartige Bilder kann man auch bei Erschöpfung des Knochenmarks oder bei der Osteomyelofibrose sehen, sodaß man diskutieren könnte, ob der histologische Befund von Milz und Leber nicht bereits Ausdruck einer durch die Myelose eingetretenen finalen Knochenmarkserschöpfung ist. Wie wäre dann aber das eindeutige Retothelsarcom der Lymphknoten zu deuten? Sollte man eine Zweiterkrankung annehmen, oder steht im Mittelpunkt des gesamten Krankheitsgeschehens eine polyblastische Reticulose, die sich nach der einen Seite zur myeloischen Leukämie ausdifferenziert, nach der anderen jedoch zum Retothelsarcom entdifferenziert hatte?

Ob im vorliegenden Fall von einem Gestaltwandel gesprochen werden kann, muß offen gelassen werden. Man müßte sonst einen Wandel von der Leukämie zur Reticulose und zum Retothelsarcom annehmen. Einleuchtender wäre jedoch die Annahme einer Variation oder einer verschiedenen Ausdifferenzierung einer im Mittelpunkt stehenden reticulären Erkrankung, zumal die Pluripotenz des reticulären Gewebes hinreichend bekannt ist und von W.ROTTER u. W.BÜNGELER (1955) besonders hervorgehoben wird. Ebenso weist L.HEILMEYER (1951) anhand eines Falles, bei welchem histologisch teils ein Retothelsarcom, teils Veränderungen im Sinne einer Retotheliose neben myeloischen Umwandlungen gefunden wurden, auf die pluripotenten Eigenschaften der Mesenchymzelle hin und erklärt auf diese Weise die verschiedenartigsten Bildungen nicht nur von Blutzellen,

sondern sogar von Binde- und Knochengewebe bei pathologischer Wucherung der sich von der Mesenchymzelle ableitenden Retothelzelle.

7.) K.R., männlich, geb. 12.5.1897

Klin. Diagnose: Lymphadenose
Path.-anat. Diagnose: Hodgkin-Sarcom

Klin. Bericht(Auszug aus dem Krankenblatt):
August 1965 Krankenhausbehandlung wegen seit einiger Zeit aufgetretener Lymphknotenschwellungen an der linken Halsseite. Weitere Lymphknotenschwellungen fanden sich im Bereich der Axilla beiderseits, sowie im linken Mittel- und Unterbauch. Hepatosplenomegalie mäßigen Grades.
Leukocyten 9o ooo (über 9o% Lymphocyten).
Nach Röntgentherapie im Bereich der linken Halsseite und des Mittel- und Unterbauches links Rückgang der Lymphknotenschwellungen.
Bei der Entlassung: Leukocyten 1o ooo, Eos 1,o, Stab 1o,o, Segm 34,o, Lympho 48,o, Mono 7,o.
Sommer 1967 Cholecystektomie wegen Cholelithiasis.
Doppeltbohnengroße Lymphknoten der Axillae, Hepatosplenomegalie.
Rotes und weißes Differentialblutbild unauffällig.
Sternalpunktat: unauffälliges Knochenmark von normaler Zellzusammensetzung.
Leberbiopsie: geringe chronische persistierende Hepatitis, geringe Cholostase.
Februar 1968 erneut Krankenhausaufnahme wegen zunehmender körperlicher Schwäche, Gewichtsverlust und cerebraler Verwirrtheitszustände. Bis bohnengroße Lymphknoten axillär und inguinal beiderseits, Hepatomegalie, Druckschmerz im linken Unterbauch.
Leukocyten 4 7oo; Stab 2o,o, Segm 66,o, Lympho 1o,o, Mono 4,o. Thrombocyten 87 ooo. Hb 9,og% bei 3,5Mill Erythrocyten.
Wenige Tage nach Klinikaufnahme verstirbt der Kranke

infolge Herzkreislaufversagen.

Sektionsbefund (SN 138/1968):
Zahlreiche bis kleinhühnereigroße auf der Schnittfläche markig-graue Lymphknoten im Bereich der Mesenterialwurzel, des oberen Dünndarmmesenteriums, des parapankreatischen und paraortalen Gewebes und entlang der großen Beckengefäße.
Splenomegalie (270g), auf der Schnittfläche zahlreiche bis kirschgroße grau-weiße Knoten.
Geringgradige diffuse Leberverfettung (Organgewicht 1 700g).
Mehrere bis erbsgroße weißlich-graue Knoten im Bereich der unteren Brustwirbelsäule und der gesamten Lendenwirbelsäule, sowie sehr zahlreiche solche Knoten der Markhöhle des rechten Femur.
Dilatation des Herzens, zahlreiche Myocardschwielen in der Wand des linken Ventrikels bei hochgradiger kalkig-stenosierender Coronararteriensklerose.
Hochgradige Aortensklerose.
Altersemphysem der Lungen, schleimig-eitrige Bronchitis, eitrig-konfluierte Bronchopneumonien.
Mehrere bis erbsgroße Infarktnarben beider Nieren.
Magen-Darmtrakt, sowie Gehirn makroskopisch unauffällig.
Histologischer Befund:
(Paraffineinbettung. Färbungen: HE, van Gieson.)
Lymphknoten: (Abb.21) Aufgehobene Organstruktur, nur wenige Lymphocyten, hochgradige Wucherung polymorpher reticulärer Geschwulstzellen, massenhafte Hodgkin-Zellen, keine Sternbergschen Riesenzellen, keine eosinophilen Zellen, herdförmige Nekrosen und Fibrosen. Diagnose: Hodgkin-Sarcom.
Milz: Multiple kleinere sarcomatöse Herde polymorpher Reticulumzellen, sehr zahlreiche Hodgkin-Zellen, keine Sternbergschen Riesenzellen, keine eosinophilen Zellen.
Leber: Zahlreiche teils periportal, teils intralobulär gelegene kleine und größere granulomatöse Infiltrate polymorpher Reticulumzellen, wenige Lymphocyten, massenhaft Hodgkin-Zellen, keine Sternbergschen Riesen-

zellen, keine eosinophilen Zellen.
Knochenmark: Zahlreiche faserreiche, zellarme Herde von Fibroblasten, Plasmazellen, wenig atypische Reticulumzellen, vereinzelte eosinophile Zellen.

Epikritische Betrachtung

Im vorliegenden Fall muß man sich zu der Annahme eines echten Gestaltwandels entschließen. Obwohl die lymphatische Leukämie klinisch gesichert war, konnten nach Röntgentherapie zweieinhalb Jahre vor dem Tode autoptisch keine Anhaltspunkte mehr für das Vorliegen einer Lymphadenose gefunden werden. Dagegen fand sich in allen untersuchten Organen (Lymphknoten, Milz, Leber, Knochenmark) eine blastomatöse Lymphogranulomatose im Sinne des Hodgkin-Sarcoms. Stellenweise war der granulomatöse Charakter noch gut erkennbar, während er in anderen Bereichen einem rein sarcomatösen Bild gewichen war.
Inwieweit hier die Therapie zu einer Umwandlung des Krankheitsbildes geführt hatte, läßt sich nicht mit Sicherheit erkennen. Von der Röntgentherapie sind zwar ausgedehnte fibromatöse Umwandlungen von Lymphknoten und Milz bekannt, jedoch nicht die Provokation eines lymphogranulomähnlichen Bildes.
Wie bereits bei Fall 5.) erwähnt, wurden solche Wandlungen auch spontan, das heißt, ohne durchgeführte radiologische oder cytostatische Behandlung, beobachtet. Sowohl bei den hier dargestellten Fällen 5.) und 7.), als auch bei dem von M.KRIM et al. (1952) mitgeteilten Fällen wurde eine lokale Strahlenbehandlung vorgenommen, sodaß eine definitive Aussage über die Spontaneität des Geschehens nicht

möglich ist, sondern der pathomorphotische Effekt der spezifischen Behandlung in Betracht gezogen werden muß.

Der folgende Fall stammt nicht aus dem Untersuchungsgut der Jahre 1960-1969, sondern kam 1971 an dem Institut zur Beobachtung. Das Krankheitsbild ist jedoch eindrucksvoll genug, sodaß eine Berücksichtigung gerechtfertigt erscheint.

8.) K.L., männlich, geb. 2.1.1895

Klin. Diagnose: Lymphadenose
Path.-anat. Diagnose: Lymphadenose beziehungsweise Lymphosarcom und Hodgkin-Sarcom

Klin.Bericht (Auszug aus dem Krankenblatt):
Im Juni 1968 wird eine auch durch Sternalpunktion bestätigte lymphatische Leukämie entdeckt. Keine periphere Lymphknotenschwellungen, Milz und Leber nicht tastbar vergrößert.
Leukocyten 47 900 (87,5% Lymphocyten). BSG 11/22.
Rotes Blutbild und Thrombocyten unauffällig.
1970 Auftreten von Lymphknotenschwellung des Halses, der Axilla und der Leistengegend beiderseits. Milz und Leber 2-3 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar.
Ambulante Behandlung mit Leukeran.
Anfang Juni 1971 erneut Krankenhausaufnahme wegen stummer Niere links. Zahlreiche bis bohnengroße periphere Lymphknoten, Milz in Nabelhöhe, Leber 3 Querfinger unter dem rechten Rippenbogen.
Leukocyten 96 000 (94% Lymphocyten). Hb 7,5g% bei 2,5Mill Erythrocyten. Thrombocyten 64 000. BSG 81/120.
Im Sternalpunktat keine Befundänderung.
Fortführung der Leukeranbehandlung. Ende Juni 1971 kommt der Kranke im protrahierten Herzkreislaufversagen ad exitum.

Sektionsbefund (SN 501/1971):
Generalisierte Lymphknotenschwellung. Zahlreiche bis kirschgroße, teilweise miteinander und auch teils mit dem umgebenden Gewebe verbackene, auf der Schnittfläche

grau-weißliche Lymphknoten des Halses, der Regio supraclavicularis und der Axilla beiderseits, des Mediastinum, des Oberbauches, sowie der Radix mesenterii. Über mannsfaustgroße Lymphknotenpakete des Retroperitoneum beiderseits, sowie paraortal und pariliacal mit Kompression der Ureteren, Hydroureter und Hydronephrose beiderseits.
Multiple herdförmige bis walnußgroße, teils auch diffuse grau-weißliche Infiltrate der Leber (1 635g).
Multiple bis kirschgroße grau-weißliche Herde der Milz (8oog).
Massive kleinknotige Durchsetzung der Wirbelkörper der gesamten Wirbelsäule und des Knochenmarks des rechten Femur.
Geringgradige li-Herzhypertrophie, schlaffe Dilatation des Herzens. Kalkige Aortensklerose. Altersemphysem der Lungen, schleimige Bronchitis.
Histologischer Befund:
(Paraffineinbettung. Färbungen: HE, van Gieson.)
Lymphknoten: (Abb. 22 und 23) Aufgehobene Organstruktur. Das lymphatische Gewebe ist durch hochgradige Wucherungen polymorpher reticulärer Geschwulstzellen mit zahlreichen Hodgkin-Zellen verdrängt, ganz vereinzelte Sternbergsche Riesenzellen, wenig Lymphocyten, keine eosinophilen Zellen. Außerdem finden sich kleinere und größere dichtzellige herdförmige Ansammlungen kleiner Lymphocyten, die teilweise die Kapsel durchbrechen und das perilymphonoduläre Gewebe infiltrieren. Diagnose: Hodgkin-Sarcom und Lymphadenose beziehungsweise Lymphosarcom.
Milz: Lymphatische Metaplasie, herdförmige Wucherungen polymorpher reticulärer Geschwulstzellen mit massenhaften Hodgkin-Zellen, keine eosinophilen Zellen.
Leber: (Abb.25 und 26) Dichtzellige lymphocytäre Infiltration der periportalen Felder, kleinere und größere infiltrativ wuchernde Gewebsbezirke im Sinne des Hodgkin-Sarcoms.
Knochenmark des Sternum und Femur: (Abb. 24) Ausgedehnte

Wucherungen recht polymorpher reticulärer Geschwulstzellen mit zahlreichen Hodgkin-Zellen, vereinzelten Sternbergschen Riesenzellen, keine eosinophilen Zellen. Daneben multiple herdförmige dichtzellige lymphocytäre Infiltrate.
Niere: Zahlreiche kleinere und größere herdförmige Infiltrate lymphatischer Zellen, keine sarcomatösen Herde.

Epikritische Betrachtung

Das vorliegende Krankheitsbild ist, ähnlich wie der geschilderte Fall 4.), dadurch gekennzeichnet, daß pathologisch-anatomisch ganz offenbar zwei wohl definierte Systemerkrankungen, nämlich eine tumorartige Lymphadenose beziehungsweise ein Lymphosarcom und ein Hodgkin-Sarcom nachweisbar sind, während die klinischen Befunde eine eindeutige Lymphadenose ausweisen. Betrachten wir diesen Fall unter Berücksichtigung der Fälle 5.) und 7.), bei denen sich aus einer Lymphadenose eine Lymphogranulomatose beziehungsweise ein Hodgkin-Sarcom entwickelte, so wird die Annahme eines einfachen Nebeneinanders zweier Erkrankungen dieser Beobachtung nicht gerecht. Vielmehr könnte es sich um einen Gestaltwandel handeln. Wäre der Kranke zu einem späteren Zeitpunkt verstorben, so würde möglicherweise, ähnlich wie bei Fall 7.) das Hodgkin-Sarcom das morphologische Bild prägen, ohne daß Residuen einer Lymphadenose nachweisbar wären.

IV. DISKUSSION

Die Schwierigkeiten einer kritischen Beurteilung eines echten Gestaltwandels der hier ausgewählten Systemerkrankungen und die Abgrenzung eines solchen echten Gestaltwandels von möglichen Variationsformen und anderen das Krankheitsbild verändernden Einflüssen (Therapie, ätiologische Faktoren) sind anhand der angeführten Fälle wohl zu erkennen.

Bei dem dargestellten Fall 1.) wird die Problematik der möglichen Variationsformen besonders deutlich. Die klinische Diagnose 'Lymphoreticulose' wurde auf Grund der Werte im peripheren Blutbild, des Sternalpunktats und der Lymphknotenbiopsie gestellt. Autoptisch konnten jedoch keine auffälligen retothelialen Wucherungen nachgewiesen werden, die allein zur Diagnose 'Lymphoreticulose' berechtigen würden; O.FRESEN(1953) differenziert diese Variationsform nochmals und bezeichnet, bei histomorphologischer Sicherung einer genetischen Beziehung lymphatisch-leukotischer Zellen zu retothelialen Wucherungen ein solches Krankheitsbild als reticuläre Lymphadenose oder Reticulo-Lymphadenose. Nach dem makroskopischen und histologischen Befund liegt eine tumorbildende Lymphadenose (L.HEILMEYER, 1951) vor, wobei dahingestellt bleiben muß, ob die Diagnose richtiger Lymphosarcom lauten sollte, zumal letzteres auch histologisch in seinem Aufbau von lymphadenotischen Tumoren nicht unterschieden werden kann (K.APITZ).

Das Problem des therapiebedingten Gestaltwandels zeigt sich besonders bei den Fällen 3.), 5.), 7.) und 8.), also bei der Gruppe der Lymphogranulomatosen. Bei Fall 3.) konnte für die vier Jahre vor dem Tode bioptisch gesicherte und

cytostatisch behandelte Lymphogranulomatose autoptisch kein Anhalt mehr gefunden werden. Bei den Fällen 5.), 7.) und 8.) entwickelte sich nach radiologischer oder cytostatischer Behandlung einer Lymphadenose eine autoptisch gesicherte Lymphogranulomatose beziehungsweise ein Hodgkin-Sarcom, bei Fall 8.) konnten beide Erkrankungen - Lymphadenose und Hodgkin-Sarcom - nachgewiesen werden.

Im ersteren Fall muß man sich fragen, ob von einer tatsächlichen Heilung, einer durch die Therapie bedingten Remission (die, wie schon erwähnt, auch spontan beobachtet werden kann) oder gar von einem therapiebedingten Gestaltwandel im Sinne der Auslöschung eines ehemals vorhandenen Krankheitsbildes gesprochen werden soll.

Das Zusammentreffen von Leukämie und Lymphogranulomatose (L.HEILMEYER, 1951) beziehungsweise der Übergang - hier einer Lymphadenose in eine Lymphogranulomatose und ein Hodgkin-Sarcom - sind mehrfach als spontanes Ereignis bekannt geworden (A.DIETRICH, 1912),sodaß bei den Fällen 5.) und 7.) nach durchgeführter Strahlenbehandlung der Nachweis eines gestaltwandelnden Effektes ionisierender Strahlen nicht mit Sicherheit zu führen ist. Andererseits sind Röntgenstrahlen als ätiologischer Faktor der Leukämie und der Erkrankungen des retothelialen Gewebes bekannt, sodaß insofern vielleicht doch ein Zusammenhang gesehen werden kann. Bei Fall 8.) schließlich stellt sich das Ereignis des Gestaltwandels unmittelbar dar, wobei offen gelassen werden muß, ob bei längerer Überlebensdauer eine völlige Wandlung ähnlich wie bei den Fällen 5.) und 7.) eingetreten wäre oder das Krankheitsbild sich nicht vielleicht

doch gleichsinnig weiterentwickelt hätte im Sinne zweier nebeneinander bestehender, mehr oder weniger voneinander unabhängiger Krankheiten. Ebenso ist die Frage der Spontaneität nach durchgeführter cytostatischer Behandlung nicht zu beantworten.

Bei dem Fall 5.) ist die klinischerseits beobachtete offenbar mit der Varicelleninfektion in Beziehung stehende auffällige Rückbildungstendenz sämtlicher peripherer Lymphome wenige Wochen vor dem Tode bemerkenswert. Der Fall ist in dieser Hinsicht einzig in unserem Untersuchungsgut, sodaß also keine Vergleichsmöglichkeit besteht; dennoch können diese Beobachtungen unter dem Gesichtspunkt der jüngst wieder in den Vordergrund gerückten Immuntherapie gesehen werden. G.MATHÉ u.a. (197o) berichten über neue, Remissionen verlängernde Behandlungsmethoden nach radikaler Chemotherapie mittels auf verschiedene Art erzielter Stimulierung des Immunsystems, wobei die remissionseinleitende chemotherapeutische Behandlung als unbedingte Voraussetzung bezeichnet wird. Diese Vorbedingungen sind bei dem hier dargestellten Fall grundsätzlich erfüllt und das Wirksamwerden immunbiologischer Mechanismen im Rahmen der hier zufällig aufgetretenen Virusinfektion könnte den beobachteten Rückgang der Lymphknotenschwellungen erklären. Jüngst wurde auch von D.REMY (1971) auf diese Zusammenhänge hingewiesen und Spontanremissionen von Leukosen nach akuten Infekten auf eine Änderung immunologischer Verhältnisse zurückgeführt. Andererseits muß jedoch auch die Frage offen bleiben, inwieweit durch diese das Immunsystem stimulierende Faktoren ein bestimmtes Krankheitsbild in seiner Gestalt abwandelnder

Einfluß wirksam wird.

Angesichts der Tatsache, daß eine obligate Ursache leukämischer und retothelialer Erkrankungen bis heute noch nicht erkannt wurde, jedoch zahlreiche begünstigende ätiologische Faktoren aufgezeigt werden konnten (D.REMY, 1971), die möglicherweise einzeln oder gemeinsam im Sinne einer Polyätiologie für die Genese eines Krankheitsbildes anzuschuldigen wären, werden die vielgestaltigen Erscheinungsformen dieser Erkrankungen verständlich. Sollte der Angriffspunkt der Noxe in der Mesenchymzelle beziehungsweise in der sich aus dieser differenzierenden Reticulumzelle zu suchen sein, so kann auch das Ereignis der Syntropie zweier Erkrankungen (Fall 4.)) bei Berücksichtigung einer möglichen Polyätiologie nicht überraschen. Bedenkt man ferner die Pluripotenz der Reticulumzelle, so wären die verschiedenen leukämischen und retothelialen Erkrankungen als differenzierter Ausdruck einer Erkrankung der Reticulumzelle anzusehen. Bei dieser Betrachtungsweise wäre die Berechtigung zur Annahme eines echten, spontanen Gestaltwandels zu bezweifeln, da es sich ja um die diagnostische Neufassung bekannter Krankheitsbilder handelt und demnach, mit W.DOERR, von einem falschen oder scheinbaren Gestaltwandel gesprochen werden müßte.

Eine abschließende Beurteilung dieser Frage ist jedoch derzeit nicht möglich. Neue Erkenntnisse über die Ätiologie der Hämoblastosen und retothelialen Erkrankungen könnten vielleicht einmal zur Korrektur der heutigen Auffassung Veranlassung geben und zur völligen Neuordnung führen, ähnlich, wie die Mikrobiologie das Erscheinungsbild der Infektionskrankheiten und deren Diagnose, Therapie und Prognose in bisher unvergleichlicherweise neuprägte.

V. BILDANHANG

Abb.1:SN 444/68 Lymphknoten. Klassisches Bild einer Lymphadenose. (Paraffin, HE, Vergr. 1:16o)

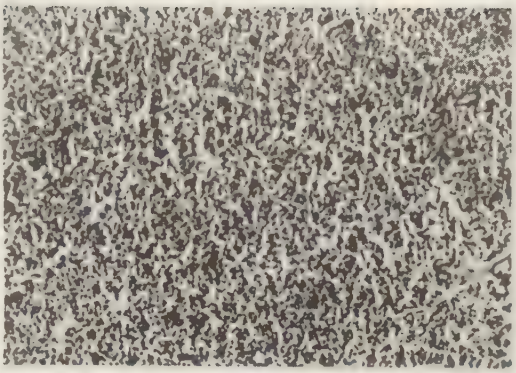


Abb.2:SN 444/68 Lymphknoten. Keine Vermehrung oder Verdichtung der versilberbaren Fasern. (Paraffin, Versilberung nach Gömöri, Vergr. 1:42o)

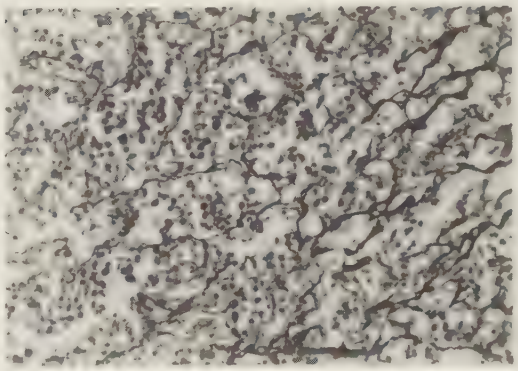


Abb.3:SN 444/68 Milz. Pulpa gleichmäßg von lymphatischen Zellen durchsetzt. (Paraffin, HE, Vergr. 1:68o)

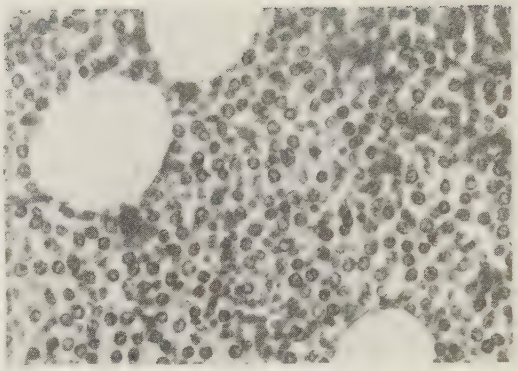


Abb.4:SN29/69 Knochenmark. Massenhafte unreife weiße Blutzellen (Paramyeloblasten). (Paraffin, HE, Vergr. 1:42o)

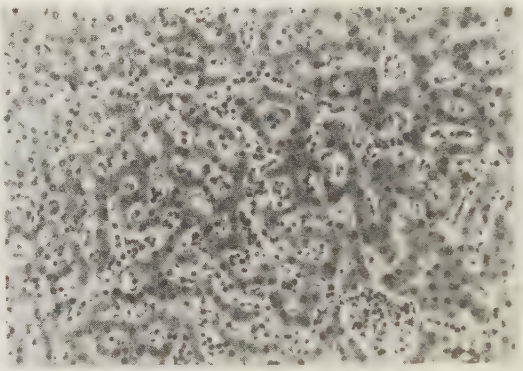


Abb.5:SN 29/69 Leber. Die Sinusoide sind entsprechend dem Bild der Myelose prall mit unreifen weißen Blutzellen gefüllt. (Paraffin, HE, Vergr. 1:16o)

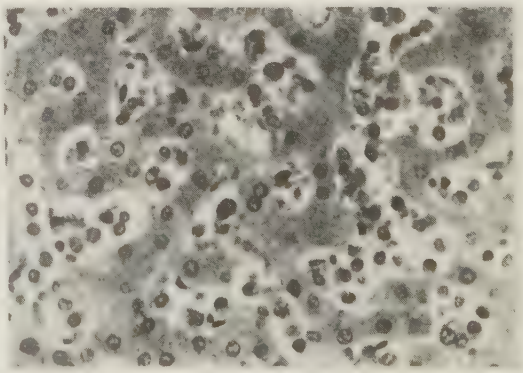


Abb.6:SN 29/69 Leber. Unreife weiße Blutzellen in den Sinusoiden. (Paraffin, HE, Vergr. 1:42o)

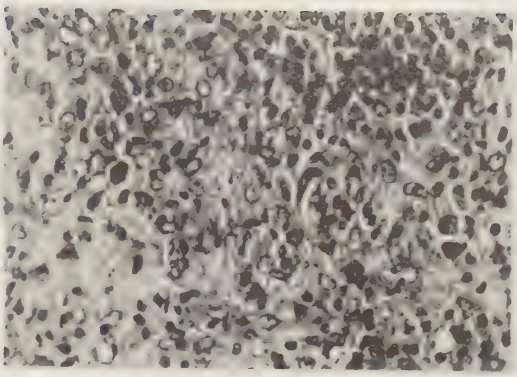


Abb.7:E 1273/61
Lymphknotenbiopsie. Lymphogranulomatose.
(Paraffin, HE, Vergr. 1:42o)

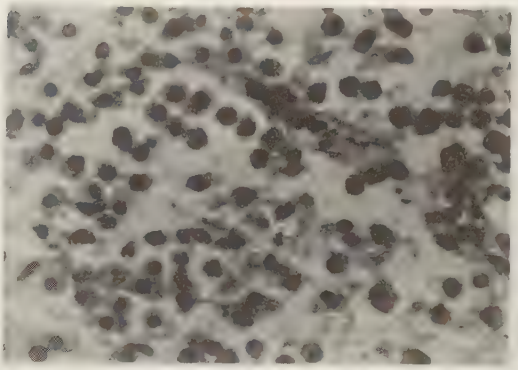


Abb.8:SN 766/68
Sternalmark. Plasmocytom.
(Paraffin, HE, Vergr. 1:68o)

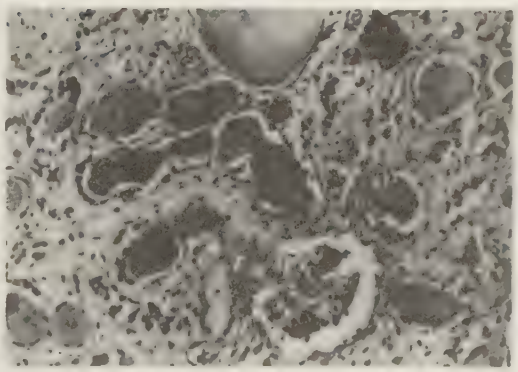


Abb.9:SN 766/68
Niere. Plasmocytomniere.
(Paraffin, HE, Vergr. 1:16o)

Abb.1o:SN 766/68
Lymphknoten.
Klein- bzw.
lymphoidzelliges Retothelsarcom.
(Paraffin, HE,
Vergr. 1:16o)

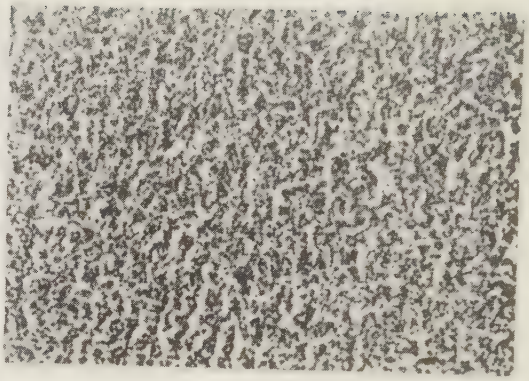


Abb.11:SN 766/68
Femurmark. Klein- bzw. lymphoidzelliges Retothelsarcom.
(Paraffin, HE,
Vergr. 1:42o)

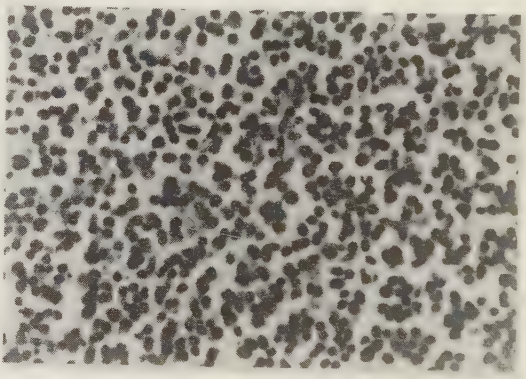


Abb.12:E 1o42/69
Lymphknotenbiopsie. Aufgehobene Struktur, gleichmäßige Lymphocytenausbreitung:
Lymphadenose.
(Paraffin, HE,
Vergr. 1:16o)

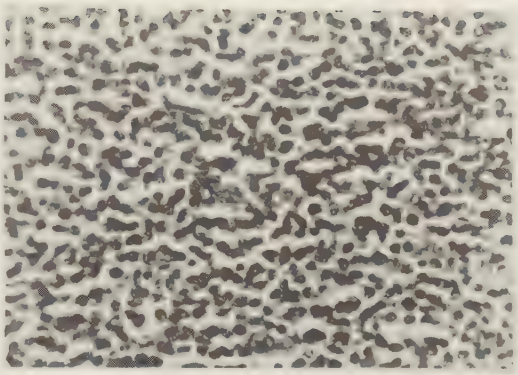


Abb.13:E 1o42/69
Lymphknotenbiopsie. Lymphadenose.
(Paraffin, HE, Vergr. 1:42o)

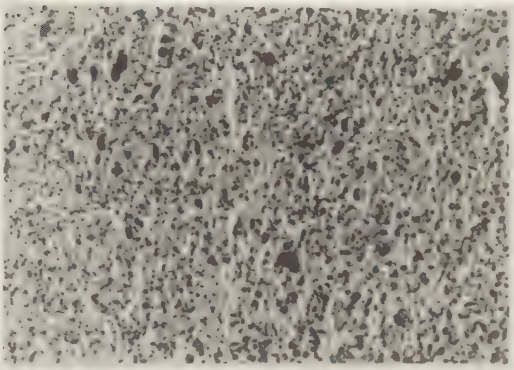


Abb.14:SN 657/69
Lymphknoten. Klassisches Bild einer Lymphogranulomatose mit Sternbergschen Riesenzellen.
(Paraffin, HE, Vergr. 1:16o)

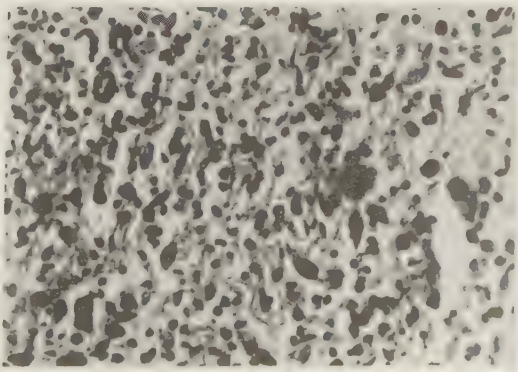


Abb.15:SN 657/69
Lymphknoten. Lymphogranulomatose.
(Paraffin, HE, Vergr. 1:42o)

Abb.16:SN 657/69
Leber. Lymphogranulomatose.
(Paraffin, HE,
Vergr. 1:16o)

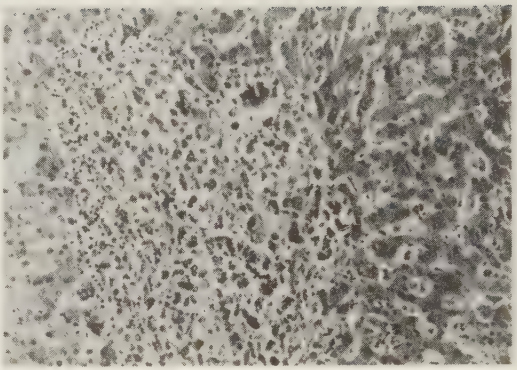


Abb.17: Leberbiopsie (auswärtig).
Klassisches
Bild der Myelose.
(Paraffin, HE,
Vergr. 1:16o)

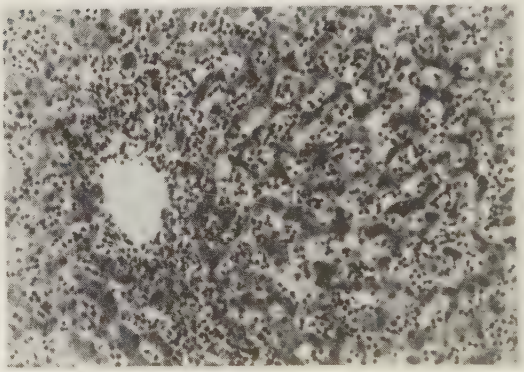
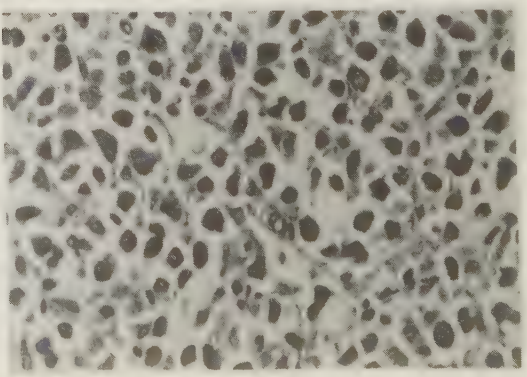


Abb.18:SN 548/69
Lymphknoten.
Retothelsarcom.
(Paraffin, HE,
Vergr. 1:42o)



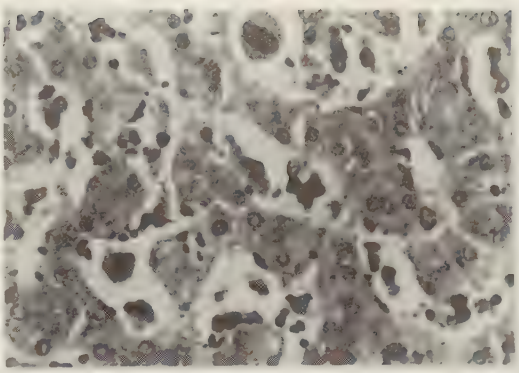


Abb.19:SN 548/69
Leber. Sinusoide mit myeloischen Zellen und atypischen Reticulum- auch Reticulumriesenzellen gefüllt.
(Paraffin, HE, Vergr. 1:42o)

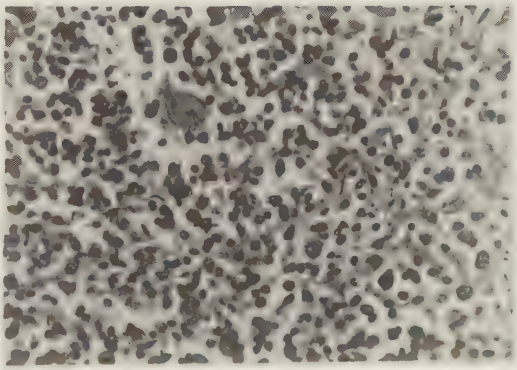


Abb.2o:SN 548/69
Milz. Reticuläre Hyperplasie mit atypischen Zellen, auch Riesenzellen.
(Paraffin, HE, Vergr. 1:42o)

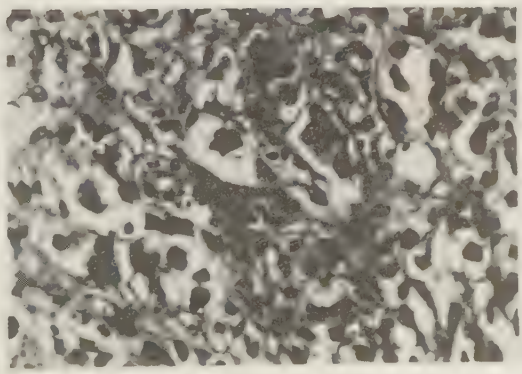


Abb.21:SN 138/68
Lymphknoten. Sehr polymorphzelliges Sarcom im Sinne des Hodgkin-Sarcom.
(Paraffin, HE, Vergr. 1:42o)

Abb.22:SN 5o1/71 Lymphknoten. Hodgkin-Sarcom und Lymphadenose bzw. Lymphosarcom. (Paraffin, HE, Vergr. 1:65)

Abb.23:SN 5o1/71 Lymphknoten. Wie Abb.23, jedoch stärkere Vergrößerung. (Paraffin, HE, Vergr. 1:16o)

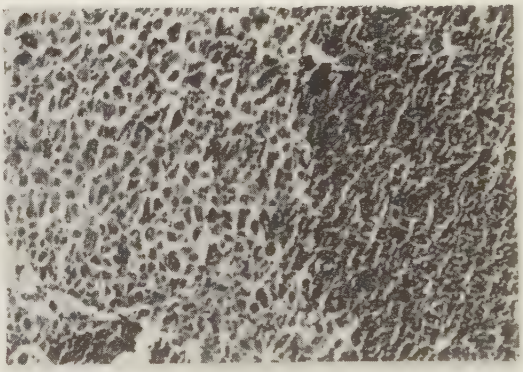
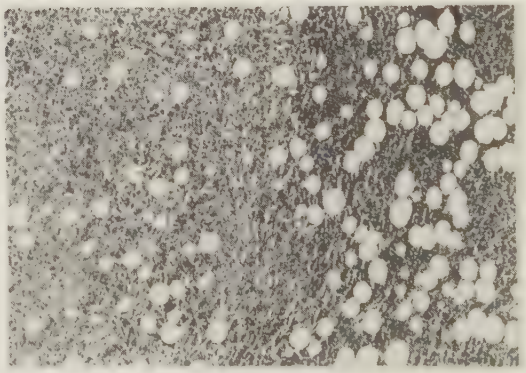


Abb.24:SN 5o1/71 Knochenmark. Lymphatische Metaplasie und Hodgkin-Sarcom. (Paraffin, HE, Vergr. 1:65)



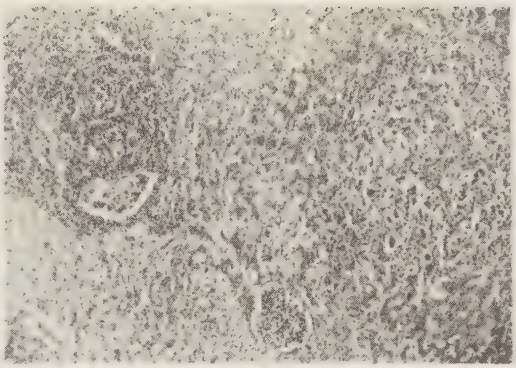


Abb.25: SN 5o1/71
Leber. Polymorphzelliges Sarcom im Sinne des Hodgkin-Sarcoms und lymphocytäre Infiltration der periportalen Felder.
(Paraffin, HE, Vergr. 1:65)

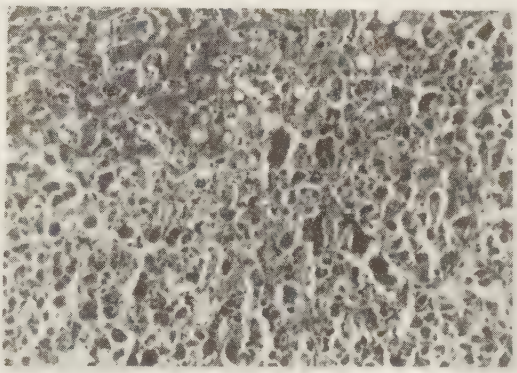


Abb.26: SN 5o1/71
Leber. Wie Abb. 25, jedoch stärkere Vergrößerung.
(Paraffin, HE, Vergr. 1:16o)

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Das Problem des Gestaltwandels der Hämo- und Lymphoblastosen, sowie der Erkrankungen des retothelialen Gewebes wird anhand einer Literaturübersicht dargestellt.

Als Material eigener Untersuchungen dient das Sektionsgut einer größeren Prosektur der Jahre 196o-69. Nach einigen statistischen Angaben zur Häufigkeit, Geschlechts- und Altersverteilung der Myelose, Lymphadenose, Lymphogranulomatose und des Plasmocytoms in dem Untersuchungsgut erfolgt die ausführlichere Darstellung einschließlich mehrerer Abbildungen einiger besonders eindrucksvoller Krankheitsbilder.

Die Schwierigkeiten der Abgrenzung eines echten und falschen Gestaltwandels, einer spontanen und therapiebedingten Änderung eines Krankheitsbildes, sowie die Problematik der Syntropie zweier Erkrankungen der Gruppe der Systemerkrankungen werden anhand der dargestellten Fälle erörtert.

Abschließend wird, auf Grund der angestellten Beobachtungen unter Berücksichtigung der weitgefächerten in der Literatur niedergelegten Ansichten und der Unsicherheit bezüglich der Ätiologie der Systemerkrankungen, der Begriff "Gestaltwandel" einer kritischen Betrachtung unterzogen, da eine die verschiedenartigsten Systemerkrankungen bewirkende Irritation der Reticulumzelle, also eine "Variation" im weitesten Sinne des Wortes vorliegen könnte.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1.) ALBRECHT, M. "Lymphogranulomatose bei chronisch lymphatischer Leukämie." Med.Klin., 1968, 2o16

2.) APITZ, K. zit.n. L.Heilmeyer und O.Fresen

3.) BAUMGARTNER, W. "Zur Ätiologie der Leukämie." Schweiz.med.Wschr., 1962,1

4.) BERG, H.H. "Vom Krankheitswechsel im Panorama der Inneren Medizin." Hippokrates, 1954, 3o4

5.) BÖRNSTEIN, R. u. FR.STEIN "Anatomische Heilung einer Lymphogranulomatose nach Aktinomycin-Therapie." Ärztl.Wschr., 1954, 896

6.) BRAUNSTEINER, H., K.FELLINGER u. F.PAKESCH "Über die Anwesenheit virusähnlicher Einschlüsse in menschlichen leukämischen Geweben." Wien.Z.inn.Med., 1959, 384

7.) BRAUNSTEINER, H., K.FELLINGER, a. F.PAKESCH "On the occurence of virus-like bodies in human leukemia." Blood, 196o, 476

8.) BRÜCHER, H. u. H.WARNER "Zur Frage gleichzeitiger Erkrankung an Leukose und Lymphogranulomatose." Schweiz.med.Wschr., 1962, 136o

9.) CHERVENICK, P.A., D.R.BOGGS a. M.M.WINTROBE "Spontaneous remission in chronic lymphocytic leukemia." Ann.intern.Med., 1967, 1239

1o.) DIETRICH, A. "Über postleukämische Lymphogranulomatose."
Fol.haemat.(Leipzig), Archiv, 1912, 43

11.) DÖRKEN, H. "Über die Altersverteilung der Lymphogranulomatose."
Klin.Wschr., 196o, 944

12.) DÖRKEN, H. u. I.VOLLMER "Die Epidemiologie des multiplen Myeloms."
Untersuchung von 149 Fällen.
Arch.Geschwulstforsch., 1968, 18

13.) DOERR, W. u. FR.STEIN "Therapeutisch bedingte Pathomorphose."
Münch.med.Wschr., 1954, 66o

14.) DOERR, W. "Pathomorphose durch chemische Therapie."
Verh.dtschr.Ges.Path., Zürich, 1955

15.) DOERR, W. "Über Pathomorphose."
Ärztl.Wschr., 1956, 121

16.) DURANT, J.R. a. J.A.FINKBEINER " 'Spontaneous' remission in chronic lymphatic leukemia."
Cancer (Philad.), 1964, 1o5

17.) EDER, M. u. M.ZAGEL "Katamnestische Untersuchungen über Altersverteilung, Verlaufsdauer und Prognose der Lymphogranulomatose."
Dtsch.med.Wschr., 1962, 196o

18.) ENGESET, A., I.O. BRENNHOVD, I.CHRISTENSEN, S.HAGEN a. K.HOEG "Sternberg-Reed cells in the thoracic duct lymph of patients with Hodgkin's-disease. A preliminary report. Cytologic studies in connection with lymphography."
Blood, 1968, 99

19.) FABER, M. a.C.JOHANSEN
"Leukemia and other hematological diseases after Thorotrast."
Ann.N.Y.Acad.Sci., 1968, 755

2o.) FRESEN, O.
"Die retothelialen Hämoblastosen."
Virchows Arch., 1953, 312

21.) FRESEN, O.
"Über extramedulläre Ausbreitung und Erscheinungsformen der Myelosen."
Ärztl.Forsch., 1955, 451

22.) FRESEN, O.
"Zur pathologischen Anatomie und Nosologie der Lymphogranulomatose."
Erg.inn.Med.Kinderheilk., NF 9, 1958, 38

23.) FRESEN, O.
"Pathologie der Lymphogranulomatose."
Folia haemat. (Frankfurt/M.), NF 8, 1963, 19o

24.) FUKUDA, T.
"Neoplastic reticulosis associated with chronic myelogenous leukemia."
Virchow Arch., 1968, 31o

25.) GERHARTZ, H.
"Die Behandlung der Myelocytenleukämie mit Dibrommannitol."
Klin.Wschr., 1968, 476

26.) GLOGNER, P.
"Das pathologisch-anatomische Bild der Leukämien 194o-1961."
Dtsch.med.Wschr., 1964, 568

27.) GOERZ, G. u. R.HAENSCH
"Mitosehemmung durch Vinca-Alkaloide bei malignen Systemerkrankungen der Haut."
Dtsch.med.Wschr., 1969, 998

28.) GROSS, R.J.ZACH u. H.K.SCHULTEN
"Die Lymphogranulomatose. Diagnostische-prognostische Hinweise anhand von 7oo Fällen."
Dtsch.med.Wschr., 1966, 521

29.) GÜTHERT, H., W.WÖCKEL u. W.JÄHNISCH
"Zur Häufigkeit des Plasmocytoms und seiner Ausbreitung im Skelettsystem. Ergebnisse autoptischer Untersuchungen."
Münch.med.Wschr., 1961, 1561

3o.) GUNZ, F.W., R.A.BORTHWICK a. G.L.ROLLESTON
"Acute leukemia in an infant following excessiv intrauterine irradiation."
Lancet, 1958, 19o

31.) HAAS, E.
"Beitrag zum M.Hodgkin und seiner Stadieneinteilung."
Klin.Wschr., 1953, 694

32.) HAMPERL, H.
"Über Veränderungen von Krankheiten im Laufe der Zeiten."
Klin.Wschr., 1955, 247

33.) HAUSMANN, K.
"Incidence and etiology of human leukemia and related diseases."
Proc. 6 int.Congr.int.Soc.Hemat., 1958, 55

34.) HAYES, D.M.
"The seasonal incidence of acute leukemia. A contribution to the epidemiology of the disease."
Cancer (Philad.), 1961, 13o1

35.) HEILMEYER, L.
in "Handbuch der gesamten Hämatologie".
Hrsg. von L.Heilmeyer u. A.Hittmaier.
Urban & Schwarzenberg 1963

36.) HEILMEYER, L. u. H.BEGEMANN
in "Handbuch der Inneren Medizin".
Hrsg. von G.v.Bergmann u. W.Frey.
Springer Verlag, 4.Auflage, 1951,
II

37.) HELLMANN, K., K.A.NEWTON, D.N.WHITMORE, I.W.F.HANHAM a. J.V.BOND
"Preliminary clinical assessment of I.C.R.F.159 in acute leukemia and lymphosarcoma."
Brit.med.J., 1969, 822

38.) HELLPACH, W.
"Pathomorphose."
Med.Welt, 1929, 478

39.) JOHNSON, F.D., E.M.JACOBS a.D.A.WOOD
"Hodgkin's disease terminating in chronic myeloid leukemia."
Calif.Med., 1966, 479

4o.) KEISER, G., E.UEHLINGER u. C.VIRIEUX
"Zwei Fälle von chronisch lymphatischer Leukämie und M.Hodgkin."
Acta haemat. (Basel), 1961, 29

41.) KLEMM, D., H.MERKER u. M.WESTERHAUSEN
"Akute Neuproliferation bei paraproteinaemischen Haemoblastosen unter langdauernder Zytostaticabehandlung."
Dtsch.med.Wschr., 1968, 2o63

42.) KÖHN, K.
"Die Stellung der Lymphogranulomatose im System.
Ärztl.Wschr., 1951, 7o2

43.) KÖHN, K.
"Blastomatöses Lympho-Granulom oder Retothelsarcom?"
Zbl.Path., 1951, 22o

44.) KÖHN, K. u. H.H.JANSEN
"Gestaltwandel klassischer Krankheitsbilder."
Springer Verlag, 1957

45.) KRESS, H.v. "Nebenwirkungen von Arzneimitteln." Münch.med.Wschr., 1968, 1905

46.) KRIM, M., L.M.MEYER, J.ROSENTHAHL a. N.D.RITZ "Conversion of lymphatic leukemia to Hodgkin's disease." Arch.intern.Med., 1952, 297

47.) KRÜCKEMEYER, K. "Entwicklung eines Nierencarcinoms nach Thorotrast-Pyelographie." Urologe, 1963, 73

48.) KRÜCKEMEYER, K. u. K.H.LOOCK "Gestaltwandel der Lymphogranulomatose unter cytostatischer Therapie." Münch.med.Wschr., 1962, 1726

49.) KUJUMGIEV, I. "Ätiologischer Zusammenhang zwischen Lymphogranulomatose (M.Hodgkin) und Ornithose-Psittakose." Z.ges.inn.Med., 1960, 265

50.) KUTSCHERA, H. u. A.FALDINI "Multiples, unreifzelliges Plasmocytom mit Übergang in Reticulo-Sarcom." Zbl.allg.Path.path.Anat., 1965, 288

51.) LACHER, M.J. a. L.N.SUSSMAN "Leukemia and Hodgkin's disease." Ann.intern.Med., 1963, 369

52.) LETTERER, E. "Pathologisch-anatomische Beobachtungen an urethanbehandelten Erkrankungen." Klin.Wschr., 1948, 385

53.) MAGNUS, L., TH.GÖBELER u. E.HEISSEN "Fibrose der retroperitonealen Lymphknoten bei M.Hodgkin ohne lymphographische Darstellung: eine mögliche Erscheinungsform." Dtsch.med.Wschr., 1968, 1999

54.) MASSHOFF, W. u. W.HEINZEL "Das pathologisch-anatomische Bild der urethanbehandelten chronischen Myelose." Dtsch.med.Wschr., 195o, 1722

55.) MATHÉ, G. XIII. Internationaler Kongreß für Hämatologie, München, 197o

56.) MEESSEN, H. "Zur Pathologie der 'Therapie'." Dtsch.med.Wschr., 1955, 169

57.) MIKULOWSKI, V. "Leucémie traumatique." Méd.Monde, 1959, 171

58.) MÜLLERN, K.v., u. B.GROßMANN "Beiträge zur Kenntnis der Primärerkrankungen der hämatopoetischen Organe." Beitr.pathol.Anat.allg.Pathol., 1912, 276

59.) OBERFIELD, R.A. "Coexistence of chronic lymphocytic leukemia and Hodgkin's disease. A case report." J.amer.med.Ass., 1966, 865

6o.) OBRECHT, P., E.KALLITERAKIS u. D.KLEMM "Die Krankheitsdauer und Überlebenszeit beim multiplen Myelom." Klin.Wschr., 1963, 891

61.) OEHLERS, M.J., W.FETAWADJIEFF a. H.J.WOODLIFF
"Profound leukopenia following Asparaginase treatment in a patient with acute lymphoblastic leukemia."
Med.J.Australia, 1969, 907

62.) PIJPERS, P.M.
"Acute monocytaire leukemie, 13 jaar na carotisarteriografie met Thorotrast."
Ned.Tijdschr.Geneesk., 1968, 799

63.) PORTON, W.M. u. F.E.REVERS
"Monoblasten-leukemie bij een patiente met thorotrastose."
Ned.Tijdschr.Genesk., 1968, 797

64.) REMY, D.
"Ätiologische Faktoren der Leukämie-Entstehung."
Diagnostik, 1971, 201

65.) RICHTER, H.
"Weiterer Beitrag zur Ätiologie der Lymphogranulomatose."
Dtsch.med.J., 1953, 145

66.) RICHTER, H.
"Elektronenmikroskopischer Beitrag zur Ätiologie der Lymphogranulomatose."
Münch.med.Wschr., 1959, 889

67.) ROBERT-ROESLER-DE-VILLIERS-STIFTUNG
"Jahresbericht für das Jahr 1954."
Ärztl.Mitteilg., 1955, 272

68.) ROTTER, W. u. W.BÜNGELER
in "Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie".
Hrsg. von M.Staemmler.
Verlag W.de Gruyter & Co.,
1955, I/1, 414

69.) SCHLAG, H., M.ALBRECHT u. V.KRETSCHMER
"Mitose-Atypien im Knochenmark bei akuter Leukämie."
Berl.Med., 1962, 281

7o.) SHIMKIN, M.B.
"Mortality from leukemia and the lymphomas in the United States."
Proc. 6 int.Congr.int.Soc.Hemat., 1958, 3

71.) SIEGENTHALER, W., G.KAISER u. H.U.ZOLLINGER
"Besonderheiten im Verlauf der malignen Erkrankungen des hämatopoetischen und lymphoreticulären Systems unter cytostatischer Behandlung."
Z.klin.Med., 1959, 568

72.) STAHR, H.
"Lymphogranulomatose, Tuberculose und Geschwulstreiz."
Dtsch.med.Wschr., 1925, 1555

73.) STERNBERG, C.
"Lymphogranulomatose."
Erg.Path., 1936, 1

74.) STEVENS Jr, A.R.
"Lymphatic leukemia for perhaps 28 years."
NewEng.J.Med., 1969, 448

75.) STOBBE, H.
"Syntropie von chronischer Lymphadenose und Plasmocytom."
Acta haemat. (Basel), 1962, 18o

76.) UHL, N., CH. HAUSWALDT u. W.HUNSTEIN
"Jahreszeitliche Verteilung der Erstmanifestation der Lymphogranulomatose."
Verh.dtsch.Ges.inn.Med., 1967,329

77.) VANDER, J.B. a. H.A.JOHNSON
"Chronic lymphatic leukemia and multiple myelomas in the same patient."
Ann.intern.Med., 196o, 1o52

78.) WILDHACK, R. "Über gleichzeitiges Vorkommen von Leukose und Lymphogranulomatose." Fol.haemat. (Frankfurt/M.), NF, 1963, 3o3

79.) WOHLENBERG, H., R.SCHULTZ u. E.FOELSCH "Zur Frage der scheinbaren Resistenz gegenüber cytostatischen Substanzen." Therapiewoche, 1967, 1981

8o.) WOODLIFF, H.J. "Asparaginase." Brit.med.J., 1969, 823

Herrn Prof. Dr.med. K.Köhn gilt mein herzlicher Dank für die Überlassung dieses Themas und die Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 1o. Juli 1939 wurde ich als erstes Kind des Lehrers Harry Großmann und seiner Ehefrau Lydia, geborene Friske, in Berlin geboren. Seit 1945 besuchte ich die Volksschule in Berlin-Kreuzberg, später dann das Gymnasium und bestand 1959 die Reifeprüfung an der Robert-Koch-Schule in Berlin-Kreuzberg. Vom SS 1959 an studierte ich an der Freien Universität Berlin Humanmedizin und legte im WS 1966/67 die ärztliche Prüfung ab. Während der Medizinalassistentenzeit war ich am Krankenhaus Bethel, Berlin-Lichterfelde, am Städtischen Krankenhaus Berlin-Moabit und am Städtischen Krankenhaus Berlin-Neukölln tätig. Die Approbation erlangte ich im Frühjahr 1969 und bin seither am Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln als Assistenzarzt tätig.

DIFO–DRUCK SCHMACHT - BAMBERG RUF:62216